

Præoperativ vurdering af operativ risiko

En klinisk undersøgelse
med trinvis multipel regressionsanalyse og databehandling
over 7.922 opererede gamle mennesker
fra en dansk amtsrådsreds fra en 15 års periode.

BJØRN ANDERSEN

F. A. D. L.'s FORLAG
ODENSE · ÅRHUS · KØBENHAVN

1971

Præoperativ vurdering af operativ risiko

En klinisk undersøgelse
med trinvis multipel regressionsanalyse og databehandling
over 7.922 opererede gamle mennesker
fra en dansk amtsrådsreds fra en 15 års periode.

BJØRN ANDERSEN



F.A.D.L.'s FORLAG
ODENSE · ÅRHUS · KØBENHAVN

1971

Denne afhandling er af det lægevidenskabelige fagråd ved
Odense Universitet antaget til offentligt at forsvares for
den medicinske doktorgrad.

Odense Universitet
den 21. april 1971

Bent Harvald
h. a. dec.



F.A.D.L.'s Forlag A.S., Rigshospitalet, 2100 København Ø

Copyright 1971 Bjørn Andersen

Renskrevet til reproduktion af Aase Eldov

Printed in Denmark by Villadsen & Christensen

ISBN 87 7437 114 2

Forord

Det foreliggende arbejde er en fortsættelse af en undersøgelse over geriatrisk kirurgi, som Helge Genster, Knud Langberg og jeg startede i 1961 (Andersen, B., H. Genster, & K. Langberg: *Geriatric Surgery in a Community*. Acta chir. scand. 1965, suppl. 354). Jeg takker mine medforfattere for, at jeg fik mulighed for at gå videre med disse problemer.

Undersøgelsen er udført under mine ansættelser på de kirurgiske afdelinger A og K samt på thoraxkirurgisk afdeling T, Odense Amts og Bys sygehus. Mine daværende chefer, professor, dr. med. H. Jensenius, overkirurg, dr. med. C. M. Madsen, professor, dr. med. H. Rahbek Sørensen, og overkirurg, dr. med. F. Truelsen takker jeg for strålende arbejdsforhold samt for råd, vejledning og bistand.

For tilladelse til benyttelse af journalmateriale takker jeg overlæge J. Jacobsen og overlæge, dr. med. K. Kristoffersen, gynækologisk-obstetrisk afdeling D, O. A. B. S., overlæge Aa. Randløv og overlæge, dr. med. H. Sørensen, ortopædisk afdeling O, O. A. B. S., overlæge J. Husby og overlæge T. Nørholm, neurokirurgisk afdeling U, O. A. B. S., overlæge, dr. med. H. Poulsen, plastikkirurgisk afdeling Z, O. A. B. S., overlæge, dr. med. T. Bæk Kristensen, Børgense sygehus samt dr. A. Fly, Kerteminde sygehus.

Lektor, cand. polit. E. Yndgaard har forestået databehandlingen, medens stud. polit. H. Hauch udførte det mere praktiske arbejde i forbindelse med kørslerne. Begge takkes for et inspirerende samarbejde. Undervejs i den statistiske bearbejdelse har jeg haft lejlighed til at diskutere specielle problemer med lektor, cand. polit. Ellen Andersen, cand. polit. A. Mossin og cand. stat. P. Thyregod, hvilket jeg er taknemlig over. Databehandlingen er udført på Northern Europe University Computing Center, Lyngby. Uden den havde undersøgelsen ikke været mulig.

Sekretærerne på de kirurgiske afdelinger A, K og T skal have en speciel tak for de godt 12.000 journaler, de har fundet frem til mig. Det samme gælder bibliotekar fru Ploug, som har fremskaffet ikke blot de 1.868 undersøgelser, som er nævnt i litteraturlisten, men også de mange, som ikke kom med.

Undersøgelsen er udført med værdifuld økonomisk bistand fra F. L. Schmidt & Co's jubilæumsfond, Fonden til Lægevidenskabens fremme, købmand i Odense Johann og Hanne Weimann, født Seedorffs legat, Fonden for lægevidenskabelig forskning m.v. ved sygehusene på Fyn samt Michaelsen Fonden.

Min hustru, Karin Andersen, skal have en særlig tak for uvurderlig og højt skattet bistand under alle arbejdets faser.

Emnet for denne undersøgelse er klinisk kirurgi; men den har brede kontaktflader til statistik, databehandling, anæstesiologi, intern medicin, gerontologi, geriatri og pathofysiologi. Selv om litteraturlistener lang, er det uundgåeligt, at væsentlige områder kun er berørt summarisk, og at væsentlige arbejder er udeladt. Jeg håber på overbærenhed herfor.

Selve arbejdet er blevet en blanding af klinik og statistik. Det henviser sig imidlertid alene til klinikere, hvorfor den statistiske behandling er forklaret på en måde, som måske vil forekomme en fagstatistiker både overfladisk og overflødig. Havde undersøgelsen henvendt sig til statistikere, var det overfladiske i stedet blevet klinikken til del.

København, den 23. maj 1970.

Indholdsfortegnelse

Kapitel 1: Undersøgelsens problemstilling

1. Operativ risiko	1
2. Arbejdshypotesen	2
3. Analyse af operativ risiko	3

Kapitel 2: Operativ risiko og risikofaktorer efter litteraturen

1. Indledning	7
2. Risikofaktorer ved den kirurgiske sygdom og dens behandling .	8
a. ulcus gastro-duodenale	8
b. galdestenssygdommen	11
c. akut appendicit.....	14
d. ileus	16
e. hernier	16
f. hypertrofia prostatae	17
g. fractura colli femoris	19
h. andre frakturer	23
i. underekstremitetsarteriosclerose	24
j. thoraxkirurgi	26
k. neurokirurgi	26
l. sygdomme i genitalia feminina	27
m. maligne tumores	27
3. Risikofaktorer ved patienten	31
a. alder	31
b. køn	34
c. hjertelidelser	34
d. hypertensio arterialis	42
e. kroniske lungelidelser	44
f. kroniske nyrelidelser.....	46
g. kroniske leverlidelser	47
h. organiske hjernelidelser	48
i. sindslidelser	49

j. diabetes mellitus	51
k. adipositas	52
l. undervægt og afmagring	54
m. hæmoglobinkoncentration og blodvolumen	55
n. forstyrrelser i væske-elektrolytbalancen	56
o. proteinmangel	57
p. komplicerende lidelser i almindelighed	58
q. maligne og benigne lidelser	59
r. sygdommenes sværhedsgrad og lokalisation	59
s. akutte komplicerende sygdomme	59
4. Andre risikofaktorer	60
a. akut eller elektiv operation	60
b. operationens omfang	61
c. operationens varighed	62
d. forsinkelse i behandlingen	63
e. diagnostiske og terapeutiske fejl	63
f. sækulære tendenser.....	65
g. kår og milieu	65
h. andre risikofaktorer	66
5. Afslutning	66

Kapitel 3: Materiale, definitioner og metoder

1. Afgrænsning af operativ risiko	69
2. Postoperativ dødelighed.....	70
3. Postoperative hjertekomplikationer	74
4. Postoperative pulmonale komplikationer	76
5. Postoperative thrombo-emboliske komplikationer	76
6. Postoperative sårkomplikationer	79
7. Materialet	83
8. De afhængigt variable	86
9. De uafhængigt variable	87
10. Operationsgrupperne	93
11. Undtagelser	96
12. Forbehold ved registreringen	96

Kapitel 4: Statistisk metode

1. Problemstilling	104
2. Multivariate analyser	105
3. Den statistiske metode	111
4. Den analytiske fremgangsmåde	122

Kapitel 5: Resultater

1. Tabellerne	126
2. Tabellernes anvendelse	131

Kapitel 6: Forbehold ved analysen

1. Indledning	154
2. Forbehold ved materialet	155
a. "selection bias"	155
b. problemer ved retrospektive undersøgelser	158
c. udeladte variable	160
d. andre forbehold ved materialet	161
3. Forbehold ved den analytiske procedure	162
a. indledning	162
b. normalfordeling af u	163
c. homoscedasticitet	164
d. autokorrelation	164
e. multikollinearitet	165
f. "lagged variables"	165
g. fejl i de variable	165
h. "dummy variables"	166
i. linearitet	166
j. samspil	167
k. absurde forudsigelser	168
l. varians og spredning	170
m. signifikansniveau og fejl af type 1-2	170
n. extrapolation	172
o. trinvis analyse	173
p. kausalitet	174
q. anvendelse af dataanlæg	176
4. Afslutning	176

Kapitel 7: Analysens effektivitet og værdi

1. Indledning	178
2. Kliniske kontra statistiske forudsigelser	180
3. Valg af det rigtige formelsystem	181
4. Analysens værdi, vurderet på materialet	182
5. Analysens værdi, vurderet på kontrolmateriale 1	189
6. Analysens værdi, vurderet på kontrolmateriale 2	192
7. Analysens værdi, vurderet på kontrolmateriale 3	193
8. Analysens værdi, vurderet rent klinisk	194
9. Analysens anvendelsesområder	194

Kapitel 8: Fremtidsperspektiver

1. Indledning	197
2. Årsagerne til analysens begrænsede succes	197
3. Materialets svagheder	199
4. Forbedring af den statistiske analyse	200
5. Afslutning	205

Resumé	207
Summary	211
Sagregister	215
Litteraturfortegnelse	217

Tabeller

1. Dødelighed ved fractura colli femoris efter litteraturen	21
2. Dødelighed i geriatrisk kirurgi efter litteraturen	71
3. Postoperative hjertekomplikationer efter litteraturen	75
4. Postoperative lungekomplikationer efter litteraturen	77
5. Postoperative thrombo-emboliske komplikationer efter litteraturen	78
6. Postoperative lungeemboli og infarkter efter litteraturen	80
7. Letale postoperative lungeemboli efter litteraturen	81
8. Postoperative sårkomplikationer efter litteraturen	82
9. 8 afhængigt variables fordeling på 8 operationsgrupper	99
10. 8 afhængigt variables fordeling på 8 operationsgrupper	100
11. De uafhængigt variables fordeling på 8 operationsgrupper	101
12. De uafhængigt variables fordeling på 8 operationsgrupper	102
13. Afhængigt og uafhængigt variables fordeling i materialet	103
14. Korrelationskoefficienterne fra kørsel nr. 3	127
15. Korrelationskoefficienterne fra kørslerne 6, 7, 8, 9 og 10	128
16. Korrelationskoefficienterne fra kørsel nr. 11	130
17. Beregning af dødsrisiko, alle operationstyper	132
18. Beregning af komplikationsfrekvens, alle operationstyper	133
19. Beregning af dødsrisiko, "major surgery"	134
20. Beregning af komplikationsfrekvens, "major surgery"	135
21. Beregning af dødsrisiko, "minor surgery"	136
22. Beregning af komplikationsfrekvens, "minor surgery"	137
23. Beregning af dødsrisiko, ventrikelkirurgi	138
24. Beregning af dødsrisiko, tarmkirurgi	139
25. Beregning af dødsrisiko, appendectomi	140
26. Beregning af dødsrisiko, galdevejskirurgi	140
27. Beregning af dødsrisiko, øvrige abdominale operationer	141
28. Beregning af dødsrisiko, urinvejskirurgi	141
29. Beregning af dødsrisiko, prostatektomi	142
30. Beregning af dødsrisiko, herniotomi	143
31. Beregning af dødsrisiko, osteosyntesis colli femoris	144
32. Beregning af dødsrisiko, osteosynteser iøvrigt	145

33. Beregning af dødsrisiko, neuro- og thoraxkirurgi	146
34. Beregning af dødsrisiko, repositioner	147
35. Beregning af dødsrisiko, andre mindre operationer	148
36. Beregning af dødsrisiko, karkirurgi og amputationer	149
37. Beregning af dødsrisiko, vaginale operationer	150
38. Relationen mellem observeret og beregnet risiko	185
39. Total observeret og beregnet dødelighed	186
40. χ^2 test på "goodness of fit"	186
41. Relationen mellem observeret og beregnet komplikat, frkv.	188
42. Total observeret og beregnet komplikationsfrekvens	189
43. Observeret og beregnet dødelighed i kontrolmateriale 1	191
44. Observeret og beregnet dødelighed i kontrolmateriale 1	192
45. Observeret og beregnet dødelighed i kontrolmateriale 2	193

Figurer

1. Postoperativ overlevelse for visse sygdomme	74
2. Sammenhørende værdier for højde og vægt	114
3. Nogle mulige regressionslinier	114
4. En tilfældig observations beliggenhed	114
5. Observationerne beskrevet med linie og residual u	114
6. Sikkerhedsgrænser om regressionslinien	118
7. Relationen mellem højde, vægt og legemsoverflade	118
8. Kurvilineær relation mellem alder og risiko	124
9. Retlinet relation mellem alder og risiko	124
10. Kurvilineær relation mellem indlæggelsesår og risiko	124
11. Retlinet relation mellem indlæggelsesår og risiko	124
12. Fordelingen af korrelationskoefficienterne	130
13. Fordeling af residuals, risiko for død	182
14. Fordeling af residuals, risiko for komplikation	182
15. Observeret og beregnet risiko for død	182
16. Observeret og beregnet risiko for død	188
17. Observeret og beregnet dødelighed i kontrolmateriale 1	188

KAPITEL 1

Undersøgelsens problemstilling

"Mais le progrès de la chirurgie ne consiste pas seulement dans la conquête de nouveaux domaines; c'est aussi la consolidation des résultats déjà acquis."

(Capon, Haxhe, Meur-Terfve & van Geertruyden 1965)

1. OPERATIV RISIKO

Begrebet operativ risiko omfatter en gruppe begivenheder i kausal og kronologisk relation til operation og med det fælles, at de er uønskede af kirurgen og til ugunst for patienten. I sværhedsgrad rangerer de fra superficielle infusionsflebitter over sårinfektion, pneumoni, lungeinfarkt, anastomoseinsufficiens og coronarocclusion til død. I overensstemmelse med statistisk terminologi kan operativ risiko da defineres som den procentiske sandsynlighed for død eller andet ugunstigt udfald af operation.

Som et af kirurgiens fundamentale problemer er operativ risiko stadig genstand for omfattende forskningsmæssig aktivitet, og selv om den ved mange operationer efterhånden er negligeabel, har udvidede behandlingsindikationer og stadigt mere omfattende indgreb medført, at problemet er lige aktuelt.

Nogle forskere har i de senere år kritiseret betegnelsen operativ risiko. Således anfører Moore (1959): "To focus attention on the ideal preoperative preparation of the patient and on the maximum dynamic physiologic improvement prior to operation is of much greater benefit to physician and patient alike than is the static evaluation of that obsolete and indefinable entity: surgical risk." Han fortsætter: "A better term for this concept is 'the advisability of operation' and a better criterion arises from a comparison of the hazards of operative care with those of a continued course of nonoperative care." Jeg kan tilslutte mig disse synspunkter; men operativ risiko i den statistiske betydning af begrebet indgår som et led i kirurgens skøn over "the advisability of the operation" på linie med hensynet til patientens befindende og levevis, kirurgens kunnen, hospitalets udstyr og plads, omkostninger, tid, personale etc.

Endnu videre i kritikken af begrebet operativ risiko går Capon et al. (1965): "Une évaluation mathématique du risque, si elle était un jour possible, ne se justifierait que si l'on avait à choisir, pour un malade déterminé, entre plusieurs thérapeutiques (chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie) dont les indications et la valeur curative immédiate et tardive seraient équivalentes. Or, cette situation ne se présente pratiquement jamais." - "L'expression mathématique du risque chirurgical apparaît donc actuellement comme une chimère, sans bases réelles et sans application valable." Da man altid har valget mellem at operere og at undlade at operere, kan jeg ikke indse det rigtige i denne påstand, der endda er oplægget til forfatterens meget omfattende og værdifulde gennemgang af litteraturen om operativ risiko.

Postoperative dødsfald og komplikationer kan forekomme ved alle sygdomme og efter alle operationer på alle afdelinger. De forekommer i alle aldre og sociale lag, hos alle racer og religioner uanset køn, uddannelse, erhverv eller milieu. De forekommer hos individer med sygdoms- og svækkelsestilstande i vitale organer og organsystemer, men også hos individer uden. De forekommer blot ikke med samme hyppighed i alle grupper. Talrige, ofte indbyrdes korrelerede faktorer er efter litteraturens angivelser forbundne med forøget operativ risiko; men til dato har det vist sig umuligt at identificere en enkelt faktor, som kan forklare blot hovedparten af de postoperative dødsfald og komplikationer. Og det vil næppe heller ske. Epidemiologiske undersøgelser har givet et væld af oplysninger om et meget stort antal risikofaktorer; men præcis og éntydig identifikation er sket for yderst få, og vi kan stadigvæk ikke udregne risiko for den enkelte patient.

2. ARBEJDSHYPOTESEN

Da operativ risiko således hverken kan betragtes som et stokastisk fænomen, der rammer tilfældigt og i blinde, eller forklares ud fra et enkelt eller nogle få forhold, kan man opstille følgende arbejdshypotese: Udfaldet af en given operation bestemmes af de kombinerede effekter af et stort antal faktorer, hvoraf mange dog er ukendte eller højest under mistanke. Faktorernes virkningsmåde er i bedste fald kun delvis afklaret.

Rent matematisk repræsenteres denne arbejdshypotese af ligningen $Y = f(X_1, X_2, X_3, \dots, X_k)$, hvor

Y er operationens udfald, overlevelse, død eller komplikation.

X er en variabel, som kan øve indflydelse på udfaldet.

k er det samlede antal af uafhængigt variable X.

f angiver, at Y er en funktion af de k uafhængigt variable.

I en given situation kan udfaldet Y og et begrænset antal af de uafhængigt variable X observeres. De resterende er umålelige eller helt ukendte, hvorfor også k er ukendt. Funktionen f kan man kun gisne om. Formlen yder altså med vor nuværende viden intet konkret bidrag til løsning af problemerne omkring operativ risiko. Den viser blot deres komplekse natur.

3. ANALYSE AF OPERATIV RISIKO

Rationelle beslutninger baseres altid på en forudsigelse, selv om det ikke altid præciseres. Er formålet at påvirke fremtiden på en eller anden måde, må enhver beslutning, som ikke er arbitrær, være baseret på et skøn over begivenhedernes sandsynlige spontane forløb samt over de sandsynlige konsekvenser af de handlinger, man kan vælge. I mangel på et pålideligt orakel, må vi basere vore forudsigelser på allerede erhvervet viden.

Teoretisk set skulle det ikke være vanskeligt. Man skal blot identificere de forhold, som influerer på operativ risiko, og udregne, hvor stor betydning hver enkelt har, isoleret og i enhver tænkelig konstellation med de andre, for hver enkelt kirurgisk sygdom for sig og for hver eneste operation. Det er den klassiske situation fra de eksakte videnskaber. Man starter med identifikation af de relevante variable og undersøger dernæst deres betydning én for én, idet effekten af de andre fikseres gennem eksperimentel kontrol. Disse eksperimenter er således bivariate, manipulative og med kendt kronologisk sekvens. Det klassiske eksempel er Galilæi i det skæve tårn i Pisa.

Kirurger kender denne fremgangsmåde. Havde den været mulig, ville de nødvendige eksperimenter også for længst være udført. Og vi ville have haft love til forudsigelse af operativ risiko, som vi har love til forudsigelse af luftarters tilstandsform og planeters bevægelser. Men man kan sjældent om overhovedet nogensinde eksperimentere med operativ risiko. Det er således hverken muligt at påføre eller helbrede en arteriosclerotisk hjertelidelse hos en patient med perforeret ulcus. Vi er henvist til på bedste måde at udnytte de eksperimenter, patienterne selv udfører for os. Men så begynder vanskelighederne først for alvor. Afhængighed mellem variable, og mellem successive observationer, multikollinearitet, heteroscedasticitet, "feed-back" relationer, autokorreleerede målefejl, marginal uskarphed i definitioner, manglende eller insufficiante data, subjektive skøn og små materialer, alt dette er karakteristisk for de publicerede undersøgelser over operativ risiko.

Problemet aggraveres af, at hovedparten af de publicerede undersøgelser ignorerer disse fejlkilder. De behandler observationerne, som hidrørte

de fra et bivariat, manipulativt eksperiment og ikke fra et multivariat klinisk forløb. De beskæftiger sig kun med en enkelt eller højst et par af de mange faktorer, og de vurderer deres betydning gennem sammenligning mellem grupper af patienter med og uden pågældende forhold. Det er da en nødvendig, men sædvanligvis udsagt forudsætning, at alle de øvrige variable fordeler sig tilfældigt og dermed ligeligt på de to grupper. Faktorer af mulig betydning for operativ risiko er imidlertid indbyrdes korrelede, således at kontrolgruppen altid vil indeholde færre af de andre relevante risikofaktorer. Den kan derfor frembyde lavest risiko, uanset om den undersøgte variable er relevant eller ej. For eksempel vil en undersøgelse over alderens betydning for operativ risiko udført ved sammenligning mellem grupper af unge og gamle patienter ikke kunne vise, om den høje risiko, man virkelig finder hos de gamle, er betinget af den kronologiske alder som sådan eller af en eller flere af de med alderen hyppigt forekommende risikofaktorer som hjerte-, lunge-, nyre-, hjerne-, nerve- og karlidelser, senil demens, adipositas, hypertension, diabetes, anæmi, cancer, de relativt mere fremskredne kirurgiske lidelser, de relativt dårligere sociale kår, dårligere ernæring og dårligere bolig eller de relativt hyppigere foretagne akutte operationer.

Betydningen af f. eks. adipositas kan vurderes enten ved analyse af overvægtige patienter, som ikke har andre komplicerende lidelser, eller ved analyse af alle overvægtige patienter. I den første situation får man et lille materiale, som intet udsiger om vægtproblemet hos de mange, som har andre komplicerende lidelser. I den anden situation er man afskåret fra at vurdere, om risikoforøgelsen skyldes fedme eller f. eks. diabetes, som findes simultant hos en stor del af patienterne.

Kun teoretisk set er det muligt at komme til målet ad konventionel vej. Man må nemlig gennem manipulation af data sikre sig, at alle andre eventuelt relevante variable fordeler sig ligeligt mellem grupperne. Hvordan skaffer man et kontrolmateriale til vurdering af en arteriosclerotisk hjertelidelses betydning for operativ risiko? Det skulle være patienter med samme kirurgiske lidelse og med samme grad af arteriosclerotiske karforandringer i hjerne, nyrer og ekstremiteter, men med helt normale hjerter. Det ville blive meget vanskeligt, for ikke at sige helt umuligt. Endda ville man ikke kunne udsige noget om betydningen af forskellige konstellationer af variable, f. eks. om risiko hos en diabetiker med anæmi var den aritmetiske sum af en diabetesbetinget og en anæmibetinget risiko, eller om den ene måske potenserede eller reducerede risiko ved den anden.

Man kunne opnå en tilnærmelse gennem analyse af et stærkt stratificeret materiale. Det skulle da først opdeles efter alder og køn, dvs. i grupperne unge mænd, unge kvinder, gamle mænd og gamle kvinder, hver af

de herved fremkomne 4 grupper skulle så opdeles efter forekomst af anæmi, hver af de her fremkomne 8 grupper skulle så opdeles efter forekomst af diabetes, hver af de herved fremkomne 16 efter forekomst af senil demens etc. Hver gruppe skulle så sammenlignes med hver anden gruppe. Skulle man på denne måde tage hensyn til blot 20 (et meget ringe antal) rent dikotome variable (en meget grov forenkling), skulle materialet opdeles i 2^{20} , dvs. mere end 1 million indbyrdes eksklusive og ekshaustive grupper. Skulle der forekomme blot et par dødsfald og komplikationer i hver gruppe (det absolutte minimumskrav), måtte materialet omfatte mere end 100 millioner patienter opereret på samme måde, på samme afdeling og for samme sygdom. Og endda ville kun en del af problemet være løst.

Mange forskere ser med ringeagt på ikke-eksperimentelle undersøgelser; men videnskaber som astronomi har udviklet sig til et højt stadi indenfor de eksakte videnskaber uden at der vel nogensinde er foretaget et eneste kontrolleret forsøg. Det burde derfor heller ikke a priori være udelukket for kirurgien. Måske har forskerne set sig blinde på de indlysende fordele ved det bivariate, manipulative eksperiment. Det er dog en abstraktion i relation til de multivariate problemer, man møder i klinikken. Mange kompetente statistikere har indset dette. Således anførte Sir Ronald Fisher (1966): "If the investigator, in these circumstances, confines his attention to any single factor, we may infer either that he is the unfortunate victim of a doctrinaire theory as to how experimentation should proceed or that the time, materials or equipment at his disposal is too limited to allow him to give attention to more than one narrow aspect of his problem."

Nyere statistisk forskning i forbindelse med udviklingen af elektronisk databehandling har nu muliggjort opstilling og anvendelse af mere komplicerede statistiske modeller til analyse af multivariate problemkomplekser. Metoderne er overvejende udviklede indenfor økonometri, sociologi, genetik, psykologi og pædagogik; men de synes eminent egnede til klinisk forskning, selv om de hidtil kun i ringe udstrækning har fundet anvendelse her. Det specielt tiltrækkende ved disse metoder er, at de repræsenterer den eneste mulighed for at få opklaret, hvad der ville ske, hvis vi kunne manipulere med vore data som ved de kontrollerede eksperimenter. De søger således konklusioner gennem statistiske finesser, ikke gennem manipulationer med materialer. De væsentligste af metoderne er "principal components analysis", "cluster analysis", faktor analyse, multivariat analyse af varians, diskriminantanalyse, multipel regressionsanalyse og Bayes' theorem. De er svære at forstå, vanskelige at anvende og risikable at fortolke; men de giver mulighed for opnåelse af brugbare resultater med de forhåndenværende materialer.

Denne undersøgelse har til formål at vurdere, i hvor høj grad man ved

hjælp af databehandlet multipel regressionsanalyse kan forudsige operativ risiko ud fra præoperative karakteristika ved patient og sygdom.

Der er tale om en rent matematisk-probabilitisk fremgangsmåde, som ikke har rygdækning i en filosofisk indstilling til kausalitetsbegrebet. Undersøgelsen tilstræber ikke at forklare, hvorfor operationer er behæftede med risiko. Den er blot et forsøg på udnyttelse af forhåndenværende data til forudsigelse af operativ risiko på en mere effektiv måde, end det hidtil har været muligt.

KAPITEL 2

Operativ risiko og risikofaktorer efter litteraturen

1. INDLEDNING

Adskillige forskere har peget på behovet for og værdien af en probabilistisk indstilling til problemet operativ risiko (Moyer & Key 1956, Keats 1963, Luzzatto & Cessi 1964, Moyer 1965); men de har samtidig erkendt, at antallet af formodet relevante forhold, som skulle indgå i forudsigelserne, var så stort, at vejen synes ufremkommelig (Dripps, Eckenhoff & Vandam 1963). Bortset fra Lidwell's undersøgelse over postoperative sårinfektioner (1961) og Nordlund's undersøgelse over postoperativ mortalitet og nyrefunktion ved åben hjertekirurgi (1966), synes der ikke at foreligge multivariate analyser af operativ risiko.

Nogle forfattere har forsøgt forudsigelse af operativ risiko gennem anvendelse af mere eller mindre arbitrære pointsystemer (Farmer & Smithwick 1950, Brattström 1954, Stamm & Branger 1957, Rossi, de Vecchi Pellati & Allaria 1967). Mest udbredt af disse systemer er "Anesthesia Classification of Physical Status" udarbejdet af American Society of Anesthesiology 1943. Den anvender 7 grupper, hvoraf de 4 første dækker elektive og de 3 sidste akutte indgreb (Taylor, Bennett & Waters 1937, Saklad 1941, Stone & Moore 1954, Wyant, Dobkin & Kilduff 1956). Selv om inddelingen er blevet modificeret (American Society of Anesthesiologists 1963), må der stadig rettes vægtige indvendinger imod den (Goldstein & Keats 1970). Således bygger den ikke på brugbare undersøgelser over de variables betydning, den tager ikke hensyn til interaktion mellem variable, og hverken den kirurgiske hovedlidelse eller omfanget af den planlagte operation indgår i beregningen.

Pedersen (1953) har søgt at forbedre denne klassifikation gennem opstilling af en risikoligning:

$$\text{Risiko} = \frac{R \times MA \times O}{KK \times AK}$$

hvor R betegner patientens tilstand udtrykt ved en af de 7 risikogrupper, MA er den krævede grad af muskelafslappelse, O er operationens omfang og alvor, KK er kirurgens og AK anesthesiologens kompetence. Formlen har

værdi, fordi den præciserer nogle af de sjældent omtalte faktorer, som influerer på operativ risiko; men da den er empirisk og arbitrært forudsætter multiplikativ afhængighed mellem de variable, og da der i tilgift indgår variable, som ikke kan udtrykkes numerisk, kan den ikke anvendes til præoperativ beregning af risiko i konkrete situationer.

Hovedparten af de mange tusinde undersøgelser over operativ risiko har koncentreret sig om en enkelt eller højest nogle få af de mange formodet relevante variable uden hensyntagen til de resterende. Trods den meget omfattende litteratur om emnet er det derfor vanskeligt, for ikke at sige umuligt at afgøre, hvilke forhold der virkelig influerer på operativ risiko, størrelsen af denne indflydelse og betydningen af simultant forekommende risikofaktorer. Præoperativ beregning af operativ risiko for den enkelte patient eller for bestemte patientkategorier er derfor kun undtagelsesvis mulig.

Faktorer af formodet betydning for operativ risiko falder groft i 3 grupper, hvoraf den første omfatter forhold ved den kirurgiske sygdom og dens behandling, den anden andre sygdomme og sygelige tilstande hos patienten og den tredje forhold af ikke sygelig art ved patient, milieu og behandling. Der er betydelig overlapning mellem grupperne og marginal uskarphed; men den kan være hensigtsmæssig ved litteraturgennemgang.

Gennemgang af litteraturen om operativ risiko vanskeliggøres af, at antallet af undersøgelser, som på en eller anden måde berører operativ risiko, er enormt. Det er kun en mindre overdrivelse, at faktisk alle klinisk-kirurgiske arbejder fra de sidste 100 år kunne eller burde citeres. De omtaler nemlig altid i det mindste dødelighed eller komplikationsfrekvens ved pågældende sygdom, behandling, undersøgelse eller patientkategori. Da materialet til den foreliggende undersøgelse udelukkende omfatter gamle mennesker, har jeg valgt fortrinsvis at omtale publikationer med relation til geriatrisk kirurgi. Det har begrænset litteraturlisten væsentligt; men til gengæld er specielt gennemgangen af de kirurgiske sygdomme blevet præget af en vis skævhed mod højre.

2. RISIKOFAKTORER VED DEN KIRURGISKE SYGDOM OG DENS BEHANDLING

a. Ulcus gastro-duodenale

Såvel incidens som prevalens af ulcus pepticum når et maximum hos midaldrende for derefter at aftage med stigende alder (Alsted 1953, Sponheim 1960, Litton & Murdoch 1963, Weir & Backett 1968). Ulcusprevalensen

er beregnet til 14,6 per 1.000 mænd og 7,3 per 1.000 kvinder fyldt 60 år (Sickness Survey 1960) og til henholdsvis 2,75 og 1,27 i aldersklassen 70-74 år (Alsted). Britiske prevalensundersøgelser byggende på materialer fra almen praksis viste 82 per 1.000 mænd i alderen 60-69 år (Brown, McKeown & Whitfield 1958) og 36,3 per 1.000 mænd respektive 8,7 per 1.000 kvinder fyldt 70 år (Fry 1964b). I et stort autopsimateriale fandt Levij & de la Fuente (1963) ulcus pepticum som tilfældigt fund hos 17,9 % af mænd og hos 13,8 % af kvinder i alderen 70-79 år. Alt i alt er ulcus sjælden hos gamle mennesker. Således havde Feldman (1948) kun 19 gamle blandt 1.154 ambulante patienter med ulcus duodeni.

Oftest persisterer ulcus fra de yngre år (Cutler 1958); men det er dog ikke helt sjældent, at det opstår efter det fyldte 60. år. I Abramson's materiale (1948) omfattende 155 gamle havde således 41 % symptomdebut herefter. Det var tilfældet med 6,5 % af Dworken, Roth, Duber & Berger's 139 mænd med ulcus ventriculi (1957), med 6,1 % af Aagaard's 556 tilfælde (1963) og med 4,4 % af Palmer's 1.000 tilfælde af ulcus duodeni (1961). Derimod indeholder materialerne yderst få patienter med ulcus debuterende efter det fyldte 70. år (Swynnerton & Tanner 1953, Beal & Johnson 1960, Holstad 1962).

Schanke (1952) har ud fra et autopsimateriale diskuteret muligheden for, at sår med sen debut skulle frembyde ætiologiske og pathogenetiske forskelle fra ulcus i de yngre aldersklasser. Han mener, at atheromatøse forandringer formentlig bærer en del af ansvaret for udvikling af ulcus hos gamle.

Ulcus hos gamle debuterer ofte med blødning eller perforation (Stolte 1944, Rafsky, Weingarten & Krieger 1948, Levin, Kirsner & Palmer 1949, Shallenberger & Perry 1954, Stafford, Jorgenson & Murray 1956, Björnberg 1961, Levrat, Pasquier, Lambert & Tissot 1966, Zachariae & Køster 1966). Således var 33 % af 309 patienter med blødende, kroniske ventrikululcera fyldt 65 år (Jones 1956). Svarende hertil er det vist, at incidens af såvel perforation (Müller 1965, MacKay 1966b, Devitt & Taylor 1967) som blødning fra ulcus pepticum tiltager med stigende alder (Alsted, Sponheim).

Hos gamle synes duodenale og gastriske sår at forekomme med samme hyppighed (Tidy 1945, Björnberg 1961). Kønsfordelingen er som hos unge (Björnberg 1961).

Aldersfordelingen i hospitalsmaterialer af ulcus gastroduodenale præges imidlertid ikke blot af sygdommens epidemiologi, men også af den særligt høje komplikationsfrekvens hos gamle samt af delvis ukendte forhold omkring indlæggelses- og behandlingsindikationer (iatrotropi). Materialer hidrørende fra kirurgiske afdelinger udsiger derfor lidet om sygdommen, som den forekommer i befolkningen. Hospitalsmaterialernes sammensætning afhæn-

ger også af, om de stammer fra medicinske eller kirurgiske afdelinger, og om de omfatter såvel opererede som uopererede patienter. Almindeligvis udgør patienter fyldt 60 år dog 10 % til 20 % (Tidy, Rafsky et al., Aagaard, Levrat et al., Zachariae & Køster). Dog tegnede de sig for 40 % af 697 konsekutive indlæggelser for ulcus pepticum (Olson 1960). Aldersklassen over 70 år udgør kun ganske få procent af materialerne (Noring & Sjølin 1953, Viikari & Klossner 1956, Holstad), omend dog 14,3 % af Bernardo, Soderberg & Migliaccio's materiale af 469 benigne gastriske ulcera (1958). Såvel det absolutte som det relative antal af gamle mennesker indlagt for ulcus er stigende (Mulsow 1949, Rømcke, Liavaag & Dehli 1966).

De gamle udgør naturligvis en højere procent af perforerede, blødende eller stenoserende ulcera (Costello 1949, Fraenkel & Truelove 1956, Norberg 1959, Moody, Cornell & Beal 1962, Kozoll & Meyer 1964, Palumbo & Sharpe 1965, Nielsen & Amdrup 1969), og 3/4 af alle ulcusbetingede dødsfald skyldes perforation eller blødning (Mosbech 1964).

Høj operativ risiko hos gamle mennesker har medført, at mange kirurger er tilbageholdende med at tilbyde elektiv operation for ukompliceret ulcus. Følgelig domineres kirurgiske materialer af komplicerede tilfælde (Liavaag 1955) med høj letalitet, hvilket igen støtter konservatismen, omend måske på ukorrekt grundlag. Indikationsstillingen er vanskelig, da ulcuskomplikationerne er specielt risikable hos gamle mennesker (Davey & O'Donnell 1956, Bockus 1963). Således forekom 3 sikre og 1 muligt myokardieinfarkt blandt 30 massivt blødende ulcera i Craver & Glenn's materiale (1957). Omvendt har Shipp, Sidel, Donaldson & Gray (1959) vist, at myokardieinfarkt kan udløse alvorlige komplikationer til et bestående ulcus.

Med enkelte undtagelser (Taylor 1957) er der enighed om, at operativ behandling af perforerede ulcera er anden behandling overlegen (Rahbek & Windfeld 1962). Der synes også at være almindelig enighed om, at massivt blødende sår hos gamle mennesker skal opereres, og at kontraindikationer snarest findes for ikke-operativ behandling (Pedersen 1949, Køster 1951 og 1961, Friedman 1960). Ydermere forekommer recidiv hos omkring halvdelen af de medicinsk behandlede blødende ulcera (Gardner & Baronofsky 1959, Wenckert, Borg & Lindblom 1960). Operationsmetodikken er stærkt omdiskuteret netop i disse år; men det lader til, at vagotomi og drænage samt ligatur/sutur er behæftet med en lavere primær letalitet end resektion (Herron, Jesseph & Harkins 1960, Foster, Hunt & Dunphy 1964, Amdrup, Andreassen & Bach-Nielsen 1969).

Medens letalitet ved elektiv resektion for ukompliceret ulcus hos gamle mennesker er af størrelsesordenen 2 % - 12 % (Potter, Andersen & Stewart 1952, Wallensten 1954, Hoffmann, Knipping, Bolt, Posth, Valentin & Tietz 1957, Lill 1957a, Olson 1960, Brooks & Eraklis 1964, Wallace, de Chantal

& Mitty 1964, Andersen, Genster & Langberg 1965) er den ved perforerede eller massivt blødende ulcera adskillige gange højere (Bager 1929, DeBakey 1940, Mage & Payson 1952, Noordijk 1953, Stewart & Alfano 1954, Wallenstein 1954, Welch, Allen & Donaldson 1955, Cutler 1956, Berne & Mikkelsen 1958, Amdrup, Halkier, Køster, Sønder & Zachariae 1958, Kozoll & Meyer 1960, Nissen 1960, Foster et al., Hamilton, Harbrecht, Robbins & Noland 1965, Andersen et al., Zachariae & Køster, Burdette & Rasmussen 1968, Heinrich & Hille 1968).

Noget overraskende synes patientens alder at være uden indflydelse på sygdommens langtidsprognose, uanset om behandlingen har været medicinsk (Krarup 1946, Malmros & Hierton 1949, Krause 1963) eller kirurgisk (Swynnerton & Tanner, Norberg). Også blødningsrisiko skal være aldersuafhængig (Borland, Hancock & Borland 1967); men denne argumentation er ikke ganske overbevisende, da det ret store materiale har utilstrækkelig efterundersøgelse og en utilladelig sammenblanding af primære tilfælde og recidiver (Andersen & Nielsen 1966). Der er heller ikke i analysen taget hensyn til den stærkt varierende exposition for risiko.

Langtidsprognosen efter operativ behandling af gastroduodenale ulcera hos gamle mennesker er kun sparsomt undersøgt; men synes dog god (Brooks & Eraklis, Amberg & Zboralske 1966).

b. Galdestenssygdommen

Ifølge the Sickness Survey skulle 5 ud af 1.000 danske mænd og 27 ud af 1.000 danske kvinder fyldt 60 år have galdesten. Den årlige risiko for udvikling af sten er af Ehnmark (1939) beregnet til 5,74 per 1.000 mænd og 5,12 per 1.000 kvinder i alderen 75-84 år. Friedman, Kannel & Dawber (1966) har som et led i Framingham projektet undersøgt galdestenssygdommens forekomst i en population og fundet stigende incidens og prevalens med stigende alder. Herudover foreligger en række autopsimaterialer, der ligeledes viser, at sygdommens prevalens tiltager med alder, og at den uanset alder er højere hos kvinder end hos mænd (Hansen 1922, Martensson 1937, Dessau 1943, Rosenthal 1944, Cleland 1953, Joske, Saint, Bromilow & Hughes 1954, Feldman 1955, Horn 1956, Kozoll, Dwyer & Meyer 1959, Torvik & Høvik 1960, Gross 1966, Salzer, Olbrich & Kutschera 1970).

De foreliggende undersøgelser er imidlertid af begrænset værdi. Prevalensberegninger er behæftede med væsentlige usikkerhedsmomenter. Således omfatter materialerne normalt ikke individer på hospitaler, plejehjem og lignende. Diagnosen forudsættes kendt af patienten, materia-

lerne er små og kravene til undersøgerne store (Marks 1965). Når der så i tilgift er tale om en sygdom, som ofte er uden symptomer, og som in vivo kun kan diagnosticeres ved røntgenundersøgelse eller operation, bliver usikkerheden betydelig. Autopsimaterialer har yderligere fejlmuligheder i form af "selection bias" (Mainland 1953 og 1963, Hill 1966).

I kirurgiske opgørelser over galdestenssygdommen er 10-15% af patienterne gamle (Glenn 1959, van der Linden & Rentzhog 1960). I materialer udelukkende omfattende opererede tilfælde er de gamle sjældent så stærkt repræsenterede (Gertz 1946, Schildt 1955), hvorimod de dominerer blandt tilfælde af akut cholecystitis (Liedberg 1937, Becker, Powell & Turner 1957, Lyndrup & Kristensen 1957, Sethi 1961, Lehmann 1963, Burnett & Robinson 1965, Temler 1968). Materialerne domineres af kvinder (Gertz, Lyndrup & Kristensen, Andersen et al. 1965). Dog fandt Edlund & Olsson (1961), at operation for akut cholecystitis var lige hyppig hos mænd og kvinder over 70 år, hvilket er i overensstemmelse med Andersen, Andersen, Poulsen & Rasmussen's påvisning af (1960), at galdestenssygdommen hyppigere er kompliceret hos mænd end hos kvinder. Dette kan dog være et tilfælde af Berkson's fallacy, cfr. kapitel 6.

Gennem tiderne er kausal relation blevet postuleret mellem galdesten på den ene side og en række så forskelligartede tilstande som coronarsclerose, adipositas, diabetes mellitus, hiatushernier og colondiverticulose på den anden. Van der Linden (1961) har imidlertid underkastet disse forhold en kritisk analyse og vist, at associationerne meget vel kan være tilfældige, alene en følge af "selection bias". Også Walters & Master (1952) samt Keys, Dry, Walters & Gage (1955) har udtrykt tvivl om eksistensen af kausal association mellem galdesten og coronar hjertelidelse. Friedman et al. s undersøgelser tyder dog på, at i det mindste relationen til adipositas er reel og måske kausal.

Der er efter litteraturen bred enighed om, at gamle langt hyppigere end unge har komplikationer i form af cholecystitis, perforation, choledocholithiasis, entero-biliær fistel, galdestensileus, maligne tumores i galdeveje samt flere og større sten i galdevejene (Strohl & Diffenbaugh 1953, Colcock & McManus 1955, Glenn & Hays 1955, Horwitz 1956, Flannery 1957, Lyndrup & Kristensen, Kozoll et al. 1959, Glenn & Thorbjarnarson 1960, Edholm & Jonsson 1962, Schubert, Käsmeyer & Buschbeck 1963, Wright, Holden & Clark 1963, Dowdy & Waldron 1964, Jørgensen & Müller 1966). Også sværhedsgraden af akut cholecystitis synes at tiltage med stigende alder (DeCamp, Ochsner, Baffes, Bancroft & Bendel 1952). Da såvel letalitet som langtidsprognose er dårligst for de komplicerede tilfælde, da risiko for udvikling af galdeblærecancer er af samme størrelsesorden som den operative letalitet i ukomplicerede tilfælde (Cass, Glass & Smyth 1958, Newman &

Northup 1964), da 33 %- 50 % af de uopererede patienter vil udvikle svære symptomer eller komplikationer (Comfort, Gray & Wilson 1948, Lund 1960), og da denne risiko tiltager med stigende alder (Wenckert & Robertson 1966), er næsten alle kirurger enige om, at påviste galdesten bør opereres, selv hos gamle mennesker (Rivkin 1955, Bierring & Bohn 1957, Schein & Rosenblatt 1957, Wright et al., Gomand, Vanderbroucke & de Groote 1966, Colcock, Killen & Leach 1967, Lund 1967). Dog har Amberg & Zboralske (1965) agiteret for, at galdesten hos patienter fyldt 70 år skal lades urørt. Argumentationen bygger dels på et mindre materiale af opererede patienter, dels på et autopsimateriale, hvor mange patienter havde galdesten, men kun få var døde heraf. Væsentligt er ifølge forfatterne, at de patienter, som døde af galdestenssygdommen havde samme gennemsnitsalder som de øvrige døde, hvilket skulle vise, at galdesten har ringe indflydelse på livslængden. Argumentation ud fra gennemsnitlig alder ved død vil også vise, at ældre læger lever længere end yngre. De har nemlig en højere gennemsnitlig alder ved død.

Det er vanskeligt at nå til klarhed over, om det virkelig er rimeligt at operere alle tilfælde af galdesten, selv asymptomatiske, tilfældige fund hos gamle mennesker. Jeg føler mig ikke helt overbevist. De få eksisterende undersøgelser over sygdommens spontane forløb viser ganske vist, at prognosen ikke er god; men de bygger væsentligst på patienter, som har fået foretaget cholecystografi, og som derfor har haft symptomer, som kunne henføres til galdesten. Forløbet af symptomløse tilfælde kendes ikke, da kun de færreste diagnosticeres. Hvis autopsimaterialerne giver et pålideligt billede af sygdommens prevalens, hvad de formentlig trods alt gør, da sygdommen spiller ringe rolle som dødsårsag, skulle omkring 20 % af alle mennesker underkastes cholecystektomi på et eller andet tidspunkt af deres liv. Alene i Odense amtsrådsreds ville det kræve omkring 800 operationer årligt mod i øjeblikket ca. 250-300.

Letaliteten ved elektiv cholecystektomi for ukomplicerede galdesten hos gamle mennesker er efter litteraturen af størrelsesordenen 0 % - 10 % (Hayes 1955, Herron et al., Strohl, Diffenbaugh & Anderson 1964, Zierold & Moos 1966, Andersen et al., Temler). Den er noget højere ved operation i komplicerede tilfælde (Fisher & White 1951, Meagher & Campbell 1955, Saegesser 1957, Moreaux & Dufour 1966), hvilket da også præger letaliteten i samlede materialer (Behrend 1947, Monroe 1951, Mithoefer & Mithoefer 1954, Zollinger & Sirak 1954, Glenn & Hays 1955, Ochsner 1955, Kyrle 1957, Lill 1957b, Ignatius & Madding 1958, Weber 1958, Andersen et al., Ziffren 1960, Oldhoff 1961, Scott 1961, Lorhan, Houske, Lanfersieck & Shelby 1964, Claes & Pettersson 1965, Weitz 1965).

Akut operation for cholecystitis i tilfælde af truende eller manifest perfo-

ration er klart indiceret. Behandlingen af cholecystitis i øvrigt er imidlertid omdiskuteret. Mange kirurger indtager en afventende holdning (Røjskjær 1943, Doubilet, Reed & Mulholland 1954, Lee 1957, Lyndrup & Kristensen, Aird 1958, McCubbery & Thieme 1959 & 1960, Lehmann, Burnett & Robinson, MacDonald 1966), medens andre går ind for hurtig intervention (Glenn 1948 & 1965, DeCamp et al., Cavanagh & Parkhurst 1956, Reinus & Kessler 1957, Stone, Hill & Annest 1957, Payne 1969, Lindahl & Cederqvist 1969). Dette materiale tillader ikke afgørelse af, om den anvendte konservative holdning har været rigtig. Det gør vel ingen af de publicerede undersøgelser, og den dobbelt-blinde, kontrollerede serie lader stadig vente på sig. Indtil da kan man dog hæfte sig ved, at egentlige perforationer under konservativ behandling er sjældne (Gallagher 1960, Lyndrup & Kristensen, Lehmann). Det må dog også anføres, at letaliteten ved fri perforation af akut cholecystitis er meget høj. I MacDonalds materiale døde således 14 af 20 patienter og i Essenhigh's (1968) 9 af 23.

Cholecystostomi anbefales som alternativ til akut cholecystektomi for cholecystitis, blandt andet ud fra hensynet til faren for peroperativ læsion af galdeveje (Buxton, Ray & Collier 1951) samt hos meget medtagne patienter, dog aldrig som definitiv behandling (Lyon 1953, Hays & Glenn 1955, Clark & Livingston 1956, Condon & Nyhus 1960, Crosby & Ziffren 1965).

Prognosen på længere sigt for gamle mennesker opereret for galdesten synes aldrig at være gjort op. Dog har Bodvall (1964) vist, at hyppigheden af postoperative biliære dyskinesier aftog med stigende alder.

c. Akut appendicitis

Incidensen af appendicitis når maximum i aldersklassen 10-14 år for derefter langsomt at aftage med stigende alder. Aird (1958) har skønnet, at et menneskes risiko for udvikling af appendicit i en menneskealder er omkring 16 %. Den årlige incidens hos gamle er af Wallace, Loane & Quinn (1963) skønnet til 20-70 tilfælde per 100.000 individer, medens Ludbrook & Spears (1965) sætter tallet til lidt over 100 for mænd og til noget under 100 for kvinder. Risiko for udvikling af appendicitis mellem den 65. og den 75. fødselsdag er af Ashley (1967) beregnet til 715 per 100.000 mænd og 510 per 100.000 kvinder. Clements, Olson & Powers (1965) har vist, at appendicitishyppigheden er stigende hos gamle, medens Lee (1958) påpeger, at det fald i letaliteten, man kan påvise for yngre og midaldrende, ikke er indtruffet i de højeste aldersgrupper.

I kirurgiske materialer udgør gamle mennesker 1 % - 7 % (Christensen 1958, Wallace et al. 1963, Wright 1963, Mittelpunkt & Nora 1966); men

naturligvis en væsentligt større del af dødsfaldene (Elfving & Hästbacka 1965b, Valentin 1966). Blandt 200 patienter fyldt 60 år og indlagt på grund af akutte abdominalsmerter fandt Ponka, Welborn & Brush (1963) 16 tilfælde af appendicit. Kirurgiske materialer har let mandsdominans, og det er bemærkelsesværdigt, at sygdommens dødelighed er dobbelt så høj hos mænd som hos kvinder, uanset alder og sværhedsgrad (Howie 1966).

Komplikationerne gangræn, absces og peritonitis forekommer langt hyppigere hos gamle end hos unge (Ekström 1947, Wolff & Hindman 1952, Boyce 1951, Grassberger 1953, Kühtz 1956, Reeves, Meredith & Lewis 1958, Hubbel, Barton & Solomon 1960, Thorbjarnarson 1960, Hangos & Thurzó 1961, Ponka, Gilfallan & Brush 1962, Raffensperger 1964, Clements et al., Coran & Wheeler 1966, Peltokallio & Jauhiainen 1970). Såvel Wood (1934) som Browne (1962) hævder, at 25 % - 50 % af tilfældene hos ældre har et atypisk forløb med kun lette symptomer, hvilket kan være forklaringen på den høje komplikationsfrekvens. En anden mulighed er forsinkelse i institution af behandling (Barrow 1941), en opfattelse som dog bestrides af såvel Wolff & Hindman som Thorbjarnarson. Ingerslev (1946) har vist, at de ondartede tilfælde ikke udvikler sig særligt hurtigt. Den mest sandsynlige forklaring på den høje komplikationsfrekvens er dog arteriosclerotiske forandringer i appendix-karrene (Brotherus 1952 og 1955).

Uanset alder er dødeligheden højest i komplicerede tilfælde (Reid, Poer & Merrell 1936, Ekström, Aabye & Dollerup 1953, Wenckert & Robertson 1960, Barnes, Behringer, Wheelock & Wilkins 1962, Elfving & Hästbacka 1965a, Wolf & Elsner 1967). Samtidig er den her højere hos gamle end hos unge uanset sværhedsgrad (Grassberger, Howie). Tilsammen betyder det, at appendicitis hos gamle er behæftet med en betydelig letalitet, i de fleste materialer 5 % - 10 %, ofte endda mere (Taylor 1935, Carp 1951, Carp & Arminio 1952, Kirchmair 1952, Bader 1954, Goldenberg 1955, Thies 1955, Gillesby & O'Reilly 1956, Boureau 1958, Reeves et al., Weber, Moritsch 1960, Proscia & Degrandi 1960, Hubbel et al., Oldhoff, Claes & Pettersson, Williams & Hale 1965, Thorbjarnarson & Loehr 1967, Thurzó & Hangos 1967, Vieweg 1967). Dødsårsagerne er væsentligst peritonitis og septiske komplikationer (Elfving & Hästbacka 1965b, Valentin, Harbitz & Sandvig 1960).

For at reducere den høje dødelighed hos gamle bør man operere patienterne på vide indikationer, selv om det medfører, at man af og til må fjerne en normal appendix. Howie har regnet ud, at risiko for død ved fjernelse af en normal appendix hos en voksen er 1/5.000, medens den ved undladelse af operation for akut appendicit højest er 1/2.300, snarere 1/850.

d. Ileus

Mekanisk ileus er en af seniets mest betydningsfulde kirurgiske sygdomme. Således var 26,5 % af de 1.007 patienter i Becker's materiale fra 1955 fyldt 60 år, medens 28,1 % af Mlczoch's 1.269 tilfælde fra 1961 var fyldt 71 år. Lignende hyppigheder er angivet af Krook (1947), Wojtek (1949), Drugas & Schiff (1954), Bollinger & Nabers (1955), Savage (1960), Maurer, Enderlin & Amstutz (1964) samt Langvad-Nielsen (1965).

Ætiologisk set indtager maligne tumorer en fremtrædende plads, sædvanligvis 15 % - 35 % af tilfældene hos gamle (Ferguson, Smith & Houston 1949, Cutler 1952, Wantz & Glenn 1955, Maurer et al., Andersen et al. 1965). Mesenterial-occlusion hører til de mere sjældne årsager til operationskrævende ileus (Wantz 1960, Saltzstein, Marshall & Freeark 1962, Andersen et al. 1965); men de sætter deres præg på materialerne gennem den meget høje dødelighed. Således overlevede kun 7,6 % af Solheim's 108 patienter (1963) og kun 8 % af Ottinger & Austen's 136 (1967).

Mekanisk ileus hører sammen med arteriosclerotisk gangræn af under-ekstremiteterne til de farligste af seniets kirurgiske sygdomme. Den postoperative dødelighed rangerer fra 15 % til 60 %. Dødeligheden uden operation er endnu højere (Beck 1948, Wojtek 1948, Owen & Murphy 1952, Goldstein, Beye & Ziffren 1953, Bramlitt, Hardy & Wilson 1955, Cutler, Glenn 1956, Lill 1957b, Chieppa 1958, Flake & Johnston 1960, Herron et al., Waterfall 1960, Moritsch 1961, Maurer, Enderlin & Krupp 1962, Schultze 1963, Sauer 1965, Nissen 1966, Thurzó & Hangos, Vieweg 1967, Greene 1969). Letaliteten er højere ved maligne end ved benigne lidelser (Ferguson et al., Carden 1966) og forøges ved tilstedeværelse af tarmgangræn (Smith, Perry & Yonehiro 1955, Wantz, Bramlitt et al., Andersen et al.). Endvidere stiger den stærkt med forsinkelse i behandling (Cutler, Becker 1955, Wantz & Glenn).

Heller ikke denne sygdoms langtidsprognose synes at være udforsket. Dog anfører Hughes (1966), at 5-års overlevelsen hos patienter med colon-cancer forringes ved tilstedeværelse af ileus.

e. Hernier

Prevalensen af de fleste hernieformer tiltager med stigende alder (Landers 1938, Logan & Cushion 1958). Det gælder dog ikke hernia umbilicalis hos normalvægtige (Mathiesen 1956). Brown, McKeown & Whitfield (1958) angiver en prevalens af hernie hos mænd i alderen 60-69 år på 6,7 %, medens den danske Sickness Survey påviste hernier hos 1 % af alle mænd og 0,5 % af alle kvinder over 60 år.

I et hospitalsmateriale fandt Monroe hernie hos 15,1 % af mændene og hos 1,8 % af kvinderne. Herniers rent kvantitative betydning for seniets morbiditet illustreres også af Redo's påvisning af (1960), at herniet debuterede efter det fyldte 60. år hos 59,8 % af godt 700 gamle mennesker med hernie, og af Case's påvisning af (1962), at hernier tenderer til at øge i størrelse med stigende alder.

Prevalensen af hernier i befolkningen kan ikke uden videre projiceres over på de kirurgiske afdelingers patientpopulationer, idet indlæggelses- og behandlingsindikationer kommer til at præge aldersfordelingen. Således var 5,5 % af Roukkula's (1948) patienter fyldt 70 år, 13 % af Hagan & Rhoads (1953) 1.082 patienter var fyldt 60 år og 17,3 % af Redo's 5.526, men kun 0,7 % af Palumbo, Paul & Mighell's 1.236 (1954). I Ottsen, Hahn-Pedersen & Vejlesby's materiale fra 1966 var 25 % fyldt 70 år. Alle materialer domineres af mænd (Iason 1956, Andersen et al. 1965).

Incarcerationsfrekvensen synes at tiltage med alder (Harbitz 1938, Debenham & Davis 1953, Geisthövel, Degenhardt & Kirchhoff 1957, Oldhoff), således at materialer omhandlende incarcererede hernier har relativt højere gennemsnitsalder (Laufman & Daniels 1951). Incarcerationsfrekvensen synes størst ved hernia cruralis (Oldhoff).

Letaliteten ved elektiv herniotomi hos gamle er sædvanligvis under 1 % (Hess 1955, Carrozzini & Marcucci 1959, Rush 1961, Guillen & Aldrete 1970). Derimod er den over 10 % ved operation for incarcereret hernie hos gamle (Nordentoft 1932, Ferguson et al., Strenger 1949, Anglem & Bradford 1953, Debenham & Davis, Bohlmann 1955, Standeven 1955, Rollo 1956, Becker 1957, Chieppa 1959, Mini, Franchini & Chieppa 1959, Vaughn, White, Annan, Caserta & Coleman 1959, Eerland 1960, Bolt 1960, Proscia & Degrandi 1960, Ross & Hickok 1960, Rush 1961, Cecconi & Lo Monaco 1964, Dodd 1964, Palumbo, Sharpe, Fortenberry & Zaayer 1964, Henriksen, Nielsen, Lund, Únden, Vilstrup & Zachariae 1965, Williams & Hale 1966, Thurzó & Hantos).

Pulmonale komplikationer er relativt hyppige efter herniotomi (Hughes & Lambeth 1945, Palumbo et al. 1964, Jurczyk, Strengert & Krzywinsky 1965), omend den væsentligste dødsårsag er lungeemboli (Belding 1965). Langtidsprognosen efter herniotomi hos gamle synes ikke at være undersøgt. Marsden (1956) fandt stigende recidivfrekvens med stigende alder, medens Palumbo & Mighell (1954) ikke kunne påvise nogen relation mellem recidivfrekvens og alder.

f. Hypertrophia prostatae

Prostatahypertrofi er den hyppigste kirurgiske sygdom hos gamle mænd

(Ziffren, Andersen et al. 1965). Således fandt Lund (1959) prostatahyper-trofi hos halvdelen af 238 mænd i en geriatrisk afdeling. Sygdommens san-de prevalens er dog ukendt. I kirurgiske materialer er 40 % - 60 % af pa-tienterne fyldt 70 år (Taylor, Kaylor & Taylor 1955, Wilson 1958, Ander-sen & Thyssen 1960, Borghi, Morbiducci & Memeo 1962, Hasner 1962, Bross & Meissner 1963, Haschek & Pum 1963, Clarke 1967, Marshall 1967, Iversen & Larsen 1969).

Indenfor de sidste decennier er operationsindikationerne blevet udvidet væsentligt (Albrecht 1957). Samtidig har man observeret en stærk stigning i indlæggelserne, specielt de elektive (Andersen et al. 1965) og en faldende operativ dødelighed. Der er meddelt flere tilfælde af vellykket prostatec-tomi hos patienter over 100 år (Clark 1939, Mayock & Burns 1955). De nugældende indikationer for operation har Miller (1965) rammende angivet således: "In summary it can be said, that if a patient is requested to 'get out of bed, walk round it, and get back again' and he can comprehend this and then do it, we can get him through a prostate operation."

Der er publiceret undersøgelser over prostatakirurgi hos gamle med en operativ letalitet over 10 % (Hay 1940, Petréñ 1938, Owen & Murphy, Argento 1957, Bohlmann 1958, Gardner 1958, Rusk 1962, Kunov & Thyssen 1969); men i de fleste er letaliteten 2-10 % (Galbraith 1948, Gammelgaard 1950, Arnholdt 1955, Iversen, Jørgensen & Povlsen 1955, Andersen 1956, König 1957, Ladwig 1957, Lutzeyer & Weig 1958, Ekman 1959, Lund, Bolt 1960, Eerland 1960, Proscia & Degrandi, Lane, O'Flynn & Lane 1961, Liedberg 1961, Marckmann, Clausen & Trautner 1964, Bodman 1965, Antila, Markkula & Iisalo 1966, Claes, Pettersson & Göthman 1966, Haschek & Schumann 1966, Jönsson 1966, Sakati & Marshall 1966, Skagseth 1967, Haschek & Reuter 1968, Veelken & Müller-Marienburg 1968, Iversen & Larsen, Beck & Gaudin.

Blandt de postoperative komplikationer dominerer thrombose-emboli (Sharnoff & Rosenberg 1964, Wilenius 1965, Storm 1967), hvorfor flere har kunnet meddele gunstige resultater med profylaktisk antikoagulansbehand-ling (Gormsen, Andersen & Gammelgaard 1961), eventuelt kombineret med ϵ -amino-kapronsyre (Andersson 1965, Storm). Postoperative komplikatio-ner synes at forekomme hyppigst hos patienter med inficeret urin (Mar-shall).

Der foreligger enkelte undersøgelser over prognosen efter operation. Således fandt Ross (1959), at 11 % af 103 patienter over 80 år var døde in-denfor 2 måneder postoperativt, medens Kelly, Silbergleit, Berkas, Caputo & Bromme (1964) havde 8,3 % døde indenfor samme tidsrum. Ostenfeldt (1952) fandt, at 12 % var døde indenfor de første år postoperativt. Blandt Bergmann's 59 efterundersøgte patienter (1963) var de 51 tilfredse med

operationens udfald. Neidhardt (1970) fandt ingen overdødelighed indenfor 5 år postoperativt.

g. Fractura colli femoris

Hoftebrud er vel nok den mest betydningsfulde af seniets kirurgiske sygdomme, og afgjort den bedst undersøgte. Incidensen tiltager stærkt med stigende alder. Således fandt Bauer (1960) for kvinder en fordobling af incidens med hvert 5 års increment i alder. Allfram (1964) har udregnet den kumulative risiko for mindst een hoftefraktur inden det fyldte 90. år til 25 % for kvinder og 10 % for mænd. Buhr & Cooke (1959) har vist, at risiko for fraktur for 80-årige kvinder er 300 gange så stor som risiko hos kvinder under 40 år. For mænd er den 30 gange så stor. Knowelden, Buhr & Dunbar (1964) har beregnet den årlige incidens per 10.000 til 7,4 for mænd og 24,1 for kvinder i alderen 75-84 år. Efter 85 års alderen skulle 2 % af alle kvinder og 1 % af alle mænd få hoftebrud i løbet af 1 år, et skøn som er i god overensstemmelse med Mårtensson's beregning af (1962), at 3 % af mænd og 10 % af kvinder fyldt 80 år vil få fraktur indenfor en 10-års periode.

Geografiske og racemæssige forhold influerer på sygdommens forekomst. Således har Solheim & Evjen (1968) vist, at incidensen varierer stærkt mellem forskellige norske distrikter, og Solomon (1968) at Bantunegre får sygdommen langt sjældnere end vest-europæere.

Hovedparten af disse frakturer opstår ved fald, i de ældre aldersklasser sædvanligvis i hjemmet. Det gælder således 2/3 af alle frakturer hos patienter fyldt 85 år (Knowelden et al.). Det er imidlertid påfaldende, at hverken manifest sygdom eller svært traume synes af væsentlig ætiologisk betydning. "This is an example of a group of patients in whom future research might reveal that fracture in the aged is a symptom of preventable metabolic disease." (Bauer). Uforklarligt er også, at patienter med psykiske lidelser har væsentligt større risiko for fractura colli femoris end normalpopulationen (Leitch, Knowelden & Seddon 1964, Engh, Bollet, Hardin & Parson 1968).

Relationen mellem incidens og alder præger hospitalsmaterialerne, således at 50 % - 75 % af patienterne er fyldt 70 år (Carlquist 1947, Oltman & Friedman 1953, Baadsgaard-Sørensen 1960, Manpel, Marzulli & Boley 1961, Spira 1961, Fryjordet 1962, Leikkonen 1962, Johansson 1964a, Allen & Metcalf 1965). Materialerne er stærkt dominerede af kvinder, der tegner sig for 66% - 75 % (Freyberg & Levy 1948, Boyd & Griffin 1949, Nyström 1954, Wedeen, Rosenthal & Miller 1957, Lorhan & Shelby

1964, Bombart & Ramadier 1966). Allfram har dog vist, at kvindedominansen kun gælder cervicale frakturer.

Der synes at være nogenlunde enighed om, at alle ikke-indkilede brud skal underkastes operativ behandling, om ikke for andet så for at forkorte sengeleje og bedre mobilisation af patienten. Cleveland, Bosworth & Thompson (1948) påstår, at intern fixation reducerer letaliteten, og Lehmann (1935) har vist, at instabile collumfrakturer behandlet uden osteosynthese giver dårligt senresultat hos 79 %. Hverken Ibsen (1951) eller Allfram var dog i stand til at vise, at operativ behandling skulle reducere letaliteten indenfor de første 3 måneder efter ulykkestilfældet. Nogen kontrolleret undersøgelse herover synes ikke at foreligge.

I tabel 1 er citeret en række opgørelser over letaliteten ved hoftebrud. Der er tale om forskellige behandlinger, metoder og indikationer, og materialernes sammensætning med hensyn til frakturtype, alder, køn og lign. udviser stor variation. Det fremgår dog klart, at sygdommen er behæftet med stor dødelighed, og at langtidsprognozen også er dårlig. Disse forhold synes at være uafhængige af den anvendte behandling. Slungaard, Weber-Laumann & Lone (1962) fandt 25 % dødelighed indenfor 9 måneder postoperativt, Öhman, Björkegren & Fahlström 1968 59 % indenfor 5 år, og såvel Stewart (1955) som Hvidberg Hansen & Spotoft (1966) har vist, at mindre end 70 % overlevede frakturen med mere end 2 år. Også Mittag & Mittag (1956), Mikkelsen & Langholm (1964), Liedberg 1966, Katz, Heiple, Downs, Ford & Scott (1967) samt Hansen & Neidhardt (1970) fandt overdødelighed længe efter ulykkestilfældet. Fitts, Lehr, Schor & Roberts (1959) mener dog ikke, at patienter, som overlever de første 6 måneder, har reduceret overlevelse, og Allfram fandt kun overdødelighed indenfor de første 3 måneder i, hvad der stadig må være den største og bedste undersøgelse over emnet.

Med begrundelse i såvel pseudarthrosefrekvensen som i ønsket om hurtigere mobilisation af svækkede gamle med en begrænset levetid er anvendelse af alloplastik ved visse friske frakturer ved at vinde indpas på osteosyntesernes bekostning. Dødeligheden synes efter hidtidige erfaringer af nogenlunde samme størrelsesorden som ved osteosynthese (Movin 1957, Reynolds 1958, Campbell, Mason, Wilson & Wade 1960, Hampton, Holt & Nishi 1962, Ambrose, Garcia & Neer 1963, Jansen & Rasmussen 1963, Hinchey & Day 1964, Nielsen & Jensen 1964, Merle d'Aubigné, Postel & Valette 1965, Decoulx & Decoulx 1965, Bandi 1967, Frederiksen, Grewald, Hansen, Jensenius, Langberg & Nielsen 1967, Beck 1968).

Thrombose-emboli dominerer blandt såvel komplikationer som dødsårsager (Golodner, Morse & Angrist 1945, Cleveland et al., Fischer, Hall & Siebert 1959, Gormsen & Haxholdt 1960, Sharnoff & Rosenberg,

Tabel 1. Letalitet ved fractura colli et pertrochanterica femoris efter litteraturen

	Nedre alders- grænse	Antal patient- ter	Letalitet			
			Postope- rativt	Indenfor 90 døgn	Indenfor 180 døgn	Indenfor 1 år
Johansson (1937)	70 år	66	22,7 %			
Linton (1944)	ingen	475			15,8 %	
Spotoft (1944)	ingen	304	12,5 %			
Carlquist (1947)	70 år	268	25,7 %			
Odén (1947)	70 år	135	14,1 %			
Boyd & George (1948)	70 år	179	13,4 %	33,3 %		
Hammond & Cady (1948)	70 år	42	30,3 %			
Ibsen (1951)	70 år	373				
Lindqvist (1951)	ingen	262	11,8 %			
Moritsch (1951)	ingen	250		30,8 %		59,0 %
Oltman & Friedman (1953)	ingen		30 %			
Rasmussen (1953)	ingen	23	17,4 %			
Nyström (1954)	70 år	114	10,5 %			
Koons (1955)	70 år	300	16,0 %			
Gila (1956)	ingen	109	11,0 %			
Goldstein, Beye, Bonfiglio & Ziffren (1956)	ingen	199	17,0 %			32,7 %
Stören (1956)	ingen	100	11,1 %			
Becker (1957)	70 år	208	19,6 %			
Kennedy, McFarlane & McLachlin (1957)	ingen	256	18,8 %			
Addison (1959)	75 år	220	25,5 %			
Budtz-Olsen & Pahl (1959)	70 år	114		16,7 %	21,1 %	24,0 %
Fitts, Lehr, Schor & Roberts (1959)	ingen	109	6,5 %			
Ziffren (1960)	70 år	603	9,0 %			
Dietrich (1961)	75 år	233	27,0 %			
Fiori, Leonelli & Civali (1961)	70 år	362	44,2 %			
Oldhoff (1961)	70 år	231	12,1 %			
Scott (1961)	70 år	155	14,8 %			
Spira (1961)	60 år	82	15,9 %			
Cauchoix & Rey (1963)	ingen	203		11,5 %		

Tabel 1. (fortsat)

Ring (1963)	ingen	149	20,1 %		
Robin, Bar-Maor & Weinberg (1963)	ingen	157	10,8 %		
Brown & Abrami (1964)	ingen	195	10,8 %		14,1 %
Eklund & Eriksson (1964)	70 år				5,7 %
Ingold (1964)	ingen	87			
Lorhan & Shelby (1964)	70 år	409	30,3 %		
Marshall & Fahey (1964)	80 år	148	20,3 %		
Mikkelsen & Langholm (1964)	70 år	161			28,0 %
Persson (1964)	ingen	350	12,3 %		
Allen & Metcalf (1965)	70 år	232	9,5 %		
Brandberg & Wiechel (1965)	70 år	214			
Claes & Pettersson (1965)	70 år	284		36,0 %	
Merle d'Aubigne, Postel & Valette (1965)	60 år	275		21 %	
Ricard & Molé (1965)	ingen	342	20,4 %		
Bombart & Ramadier (1966)	ingen	279	19,7 %		
Bø (1966)	ingen	260	11,1 %		
Clark & Wainwright (1966)	ingen	297	7,3 %		
Frangakis (1966)	ingen	179			
Horowitz (1966)	ingen	511			
Liedberg (1966)	70 år	289	24,1 %		21,2 %
Ohlsson (1966)	ingen	181	11,4 %		
Petersen (1966)	ingen	426		17 %	
Frederiksen et al. (1967)	ingen	704	9,1 %	22,1 %	
Shaftan, Herbsman & Pavlides (1967)	ingen	704	12,2 %		
Gossling & Hardy (1969)	60 år	329	37 %		
Hunter (1969)	70 år	134	8,2 %		
Jeannet (1969)	65 år	172		36,6 %	
Lépine, Racine & Thivierge (1969)	51 år	77	18 %		
Naden & DenBesten (1969)	70 år	188	2,6 %		
Wahl (1969)	65 år	260	11,5 %		25,5 %
Davie, MacRae & Malcolm-Smith (1970)	70 år	146	13,0 %		
Friedenberg & Baird (1970)	ingen	188	9,0 %		

Stevens, Fardin & Freeark 1968). Profylaktisk antikoagulansbehandling skulle derfor have et indikationsområde ved denne lidelse. Det er da også vist af Sevitt & Gallagher (1959) i en undersøgelse, som er blevet rost til skyerne af nogle og hårdt, men berettiget kritiseret af andre (Eskeland 1962). Senere, mindre omdiskuterede undersøgelser har dog bekræftet behandlingsens værdi (Solonen 1963, Fagan 1964, Borgström, Greitz, van der Linden, Molin & Rudics 1965, Eskeland, Solheim & Skjörten 1956). Hvorvidt den forøger frekvensen af helingsforstyrrelser på grund af ændret callusdannelse er stadig omdiskuteret (Flatmark 1964, Rokkanen & Slätis 1964).

Caputnekrose forekommer efter litteraturen hos 10 % - 40 % af patienterne med cervicale frakturer (Ibsen 1951, Scaglietti 1953, Nyström, Sörrie 1954, Jensenius 1956, Bø 1966, Frederiksen et al.); men mange af tilfældene skulle kunne undgås (Spotoft 1957, Merle d'Aubigné 1960). Opgørelserne er dog vanskelige at vurdere, og tallene bør tages med forbehold på grund af ofte utilstrækkelig follow-up og manglende hensyntagen til varierende exposition for risiko. Pseudarthrose forelå hos Jensenius kun hos patienter med caputnekrose. Dog fandt såvel Hargadon & Pearson (1963) som Johansson (1964a), at risiko tiltog med alder, hvilket ifølge Odén (1947) ikke skulle være tilfældet med caputnekrosefrekvensen. Johansson fandt endda et fald i caputnekrosefrekvensen med stigende alder.

Påfaldende er, at fracturens skæbne ikke synes påvirket hverken af tilstedeværelse af osteoporose eller af dennes sværhedsgrad (Stevens & Abrahami 1964). Johansson (1964b) har gennem anvendelse af isotoper søgt at udpege patienter specielt disponerede til caputnekrose, men uden virkelig succes. Der er altid nogle tilfælde, hvor prøven giver forkert information. Olsson (1961) har imidlertid præciseret, at det væsentlige mål må være en smertefrit gående patient, og det kan opnås trods mangelfuld heling og caputnekrose.

Risiko for kontralateral fraktur er viet en del opmærksomhed i litteraturen (Stewart 1957, Cleveland, Bosworth, Thompson, Wilson & Ishizuka 1959, Allfram, Johansson 1964a); men det kan på det foreliggende ikke afgøres, om risiko virkelig er højere hos patienter med tidligere fraktur, idet de fleste foretager en misvisende sammenblanding af retrospektiv og prospektiv opgørelsesmåde. Hertil kommer, som så ofte i kirurgisk forskning, at risiko angives som et tal og ikke som den funktion af tiden, den virkelig er.

h. Andre frakturer

Som tilfældet er med fractura colli femoris stiger også incidensen af en

række andre frakturer med alderen, således *fractura colli et corporis humeri*, *fractura pelvis* og *fractura Collesii* (Knowelden et al., Buhr & Cooke). Kvindedominansen genfindes ligeledes (Bick 1958, Giebel & Gohde 1958). Andre frakturer som *fractura cruris* er til gengæld sjældne hos gamle (Antila 1962). Solheim 1961 har på et materiale af 15.780 patienter med fraktur fundet, at individer fyldt 60 år tegnede sig for 64,5 % af alle femurfrakturer, 46,0 % af alle bækkenfrakturer, 43,3 % af humerusfrakturer, 35,2 % af patellafrakturer og 32,9 % af alle håndledsfrakturer.

Problemerne omkring frakturer hos gamle mennesker er intimt knyttet til problemet omkring fald. Et stort antal gamle dør årligt som følge af fald (Metropolitan Life Insurance Co. 1956 & 1965, Dreyer, Frandsen & Hamtoft 1964, Dreyer & Hamtoft 1966, Iskrant 1968). Hovedparten af disse fald indtræffer i hjemmet (Metropolitan Life Insurance Co. 1957c, Muschter 1958, Boucher 1959), ligesom hovedparten af frakturgivende ulykker hos gamle indtræffer ved fald i hjemmet (Knowelden et al.). Spørgsmålet om, hvorfor gamle mennesker falder, og hvorfor faldene medfører letalt forløbende læsioner er utilstrækkeligt oplyst (Scherwin 1967). Droller har i 1955 vist, at 35 % af hjemmeboende gamle havde faldtendens. Sheldon fandt i 1960 ved undersøgelse af 500 fald hos 202 individer boende hjemme, at i 55,2 % af tilfældene var årsagen at finde hos individet selv og ikke i omgivelserne.

i. Underekstremitetsarteriosclerose

Forekomsten af underekstremitetsarteriosclerose er sparsomt belyst. Hansson (1964) beregner risiko for amputation til 111,6 per 100.000 individer i aldersklassen 70-79 år og til 185,6 per 100.000 i aldersklassen 80-89 år. I et stort autopsimateriale fandt Bell (1950) gangræn hos 2,2 % af 6.137 mænd og hos 2,4 % af 3.281 kvinder fyldt 70 år. Frekvensen af underekstremitetsarteriosclerose er særligt høj hos diabetikere. Således fandt Oakley, Catterall & Martin (1956) ved undersøgelse af 3.788 diabetikere, at ingen under 40 år havde symptomer på perifer karlidelse, medens 23 % af mænd og 5 % af kvinder over 70 havde.

Kirurgiske materialer domineres derfor af gamle mennesker (Jansen 1960, Allfram & Holmquist 1961, Selvaag 1962), af mænd (Dale & Capps 1959, Lindholm 1964a, Selvaag, Bloor 1961) og af diabetikere. Rekonstruktiv arteriekirurgi har først fundet indpas i det sidste ti år og synes stadig kun i mindre omfang at komme det geriatriske klientel til gode, muligvis fordi chancerne for at redde en ekstremitet aftager med stigende alder (Crouch, Wheeler, Hyatt, Crane, Edwards & Warren 1967). Mathiesen &

Mune's påvisning af, at gamle hyppigere præsenterer sig med gangræn og sjældnere med claudicatio kan også være en del af forklaringen (1966). Kirurgiske materialer domineres derfor af amputationer, og amputation for arteriosclerose og gangræn er ved siden af operation for ileus det mest risikable indgreb i den geriatriiske kirurgi. De fleste materialer udviser en postoperativ dødelighed på 20%-50%, nogle endnu højere, yderst få lavere (Peters, Broberg & Light 1949, Kern 1951, Moritsch 1952, Carp 1953, McGoeys 1954, McLaughlin & Heider 1955, Cutler 1956, Reeves & Quattlebaum 1956, Becker 1957, Lill, Hansen & Geill 1957, Bohlmann 1958, Amdrup et al., Wheelock & Root 1959, Schlitt & Serlin 1960, Ziffren, Oldhoff, Dale & Jacobs 1962, Papaioannou 1962, Engsig-Karup 1963, Case & Bonaccorsi 1964, Case & Hyland 1964, Lindholm 1964a, Marshall & Fahey, Andersen et al. 1965, Otteman & Stahlgren 1965, Stahlgren & Otteman 1965, Thompson, Delbanco & McAllister 1965, Nissen 1966, Eidemiller, Awe & Peterson 1968, Warren & Kihn 1968, Lindahl & Bolund 1969, Ecker & Jacobs 1970, Inberg, Scheinin & Vanttinen 1970, Rosenberg, Adiarte, Bujdoso & Backwinkel 1970, Sørensen 1970).

Også langtidsprognosen er dårlig. Patienterne overlever væsentligt dårligere end normalpopulationen (Bertelsen & Rønn 1960, Juergens, Barker & Hines 1960, Begg & Richards 1962, Hansson, Lindholm 1964b, Bradley & Bradley 1966). Bloor har vist, at overlevelsen for patienter med underekstremitetsarteriosclerose svarer til overlevelsen for en 10 år ældre normalpopulation, samt at næsten alle patienterne dør af deres karlidelse. Vanka (1967) fandt en gennemsnitlig levetid efter amputation på kun 16 måneder for personer i aldersklassen 70-79 år. I grel modstrid til disse angivelser står imidlertid Silbert & Zazeela's påstand om (1958), at ikke-diabetikere med underekstremitetsarteriosclerose overlever som normalpopulationen. Således skulle kun 33% dø indenfor de første 15 år efter symptomernes opståen. Diagnosen er stillet rent klinisk på fravær af perifer puls, og overlevelsesberegningen er konventionel og ukorrekt; men det er næppe tilstrækkelig grund til forkastelse af denne store undersøgelse.

Emboli i ekstremitetsarterier har også en høj postoperativ letalitet og en dårlig langtidsprognose (Young, Humphries, DeWolfe & LeFevre 1963, Barker, Rosato & Roberts 1966, Lyager Nielsen, Søholt & Rahbek Sørensen 1967, Martin, King & Stephenson 1969), formentlig forklarlig ud fra den tilgrundliggende hjertelidelse. Tidligere var reumatisk hjertelidelse den dominerende ætiologi, nu er det arteriosclerotisk hjertelidelse (Haimovici 1950, Lyager Nielsen et al.), og emboli fra sidstnævnte frembyder såvel højere postoperativ letalitet som dårligere overlevelse (Edwards, Tilney & Lindquist 1966).

j. Thoraxkirurgi

Den geriatriske thoraxkirurgi domineres af operationer for lungecancer, medens operationer for hjertelidelser stadig spiller en ganske underordnet rolle. Gamle mennesker udgør 6%-40% af patienter med lungecancer, færre dog blandt opererede end blandt samtlige diagnosticerede tilfælde (Wenzl 1957, Barret, Day, O'Rourke, Chapman, Sadeghi, Perry & Tuttle 1963, Bergh & Schersten 1965, Maamies 1966, Eastridge, Hughes & Greenberg 1967). Med stigende alder tiltager sandsynligheden for, at et solitært lungeinfiltrat er malign (Beattie 1957, Linder & Jagdschian 1959, Steele 1963).

Letaliteten ved thoracotomi tiltager med patientens alder; men endnu er der ikke publiceret så store undersøgelser, at størrelsesordenen hos gamle kan vurderes med rimelig præcision. Efter den tilgængelige litteratur varierer den fra mindre end 6% til mere end 17% (Campbell & Langston 1955, Adams 1957, Hepper & Bernatz 1960, Heilbrunn & Hardin 1963, Maurer 1966, Wellington & Lynn 1966, Messmer, Arma & Akovbiantz 1969, Bates 1970). Askevold & Vale (1966) har vist, at visse grupper af gamle mennesker frembyder resultater på højde med, hvad man opnår hos yngre. Behandlingen er umagen værd, blandt andet fordi fordelingen på tumortyper i prognostisk henseende er gunstigst hos gamle (Østergaard 1968).

Kardiale indgreb hos gamle mennesker er stadig sjældne. Dog har for nylig Austen, DeSanctis, Buckley, Mundth & Scannel vist, at selv aorta-klap kirurgi kan udføres med effekt hos gamle (1970).

k. Neurokirurgi

Ifølge Ray (1960) bliver 20% af alle større indgreb på centralnervesystemet udført på individer fyldt 60 år, væsentligst er operationer for paralysis agitans. Andre kvantitativt betydningsfulde lidelser i den geriatriske neurokirurgi er trigeminusneuralgier og andre smertetilstande. De udgjorde således 60,3% af 267 neurokirurgiske indgreb hos gamle i Kerr's materiale fra 1963. Primære hjernetumorer er sjældne, og som anført af Rupp, Riggs, Hogan & Moulton (1953) påfaldende ofte tilfældige fund ved autopsi.

Traumatiske læsioner er af langt mindre betydning fra et kvantitativt synspunkt; men de er hos gamle mennesker behæftede med en meget høj dødelighed (Stuteville & Welch 1958), Lacombe 1962, Nissen 1962, Khatib, Cook & Sparacio 1967). I Braun & Jahna's materiale fra 1967 over 367 svære, lukkede traumatiske hjernelæsioner forekom 215 dødsfald. Letaliteten steg med patientens alder, således at af 44 patienter fyldt 71 år overlevede kun 1. I Redondo & Lausberg's materiale fra 1967 døde 36 af 42 gamle.

1. Sygdomme i genitalia feminina

Livmodernedsynkning forekommer hyppigt hos gamle kvinder. Således fandt Farley & Wolff (1956) vaginal prolaps hos 48% af 209 tilsyneladende raske kvinder fyldt 65 år. Specielle forhold vedrørende indlæggelses- og behandlingsindikationer medfører dog, at gamle mennesker kun udgør omkring 10% af kirurgiske materialer (Hill & Hoag 1957). Den operative letalitet tåler sammenligning med letaliteten ved elektiv herniotomi. I adskillige materialer er den 0, og den overskrider yderst sjældent 1% (Ahltorp 1948, Zeman & Davids 1948, Frost 1950, Payne 1952, Douglas & Studdiford 1954, Nealis & Kilgore 1954, Quanini & Colla 1955, Gierdal & Butters 1958, Piton 1958, Hofmeister & Boyd 1959, Fioretti & Andriani 1960, Whapham 1960, Archilei 1961, Pratt & Galloway 1965, Widholm, Kivalo & Nieminen 1965, Robertson & Russel 1966).

Dødeligheden ved abdominale indgreb for lidelser i genitalia feminina er noget højere end ved vaginale indgreb, omend ikke så høj som ved andre abdominale indgreb af tilsvarende størrelsesorden. Efter litteraturen varierer den mellem 0 og 7% (Zeman & Davids, Quanini & Colla, Carroll & Stoddard 1956, Fioretti & Andriani, Archilei, Braitenberg 1962, Widholm et al.). De fleste postoperative dødsfald skyldes lungeemboli (Belding 1965).

m. Maligne tumores

Næsten alle maligne tumores udviser stigende incidens med stigende alder (Ewing 1929, Saxton, Handler & Bauer 1950, Case 1956, MacMahon & Terry 1958, Saxén & Korpela 1958, Tuyns 1968, Cook, Doll & Fellingham 1969). Det gælder således specielt cancer ventriculi (ReMine, Priestley & Berkson 1964, Brookes, Waterhouse & Powell 1965), cancer i galdeveje og pancreas (Clemmesen & Sørensen 1959), cancer coli et recti (Metropolitan Life Insurance Co. 1957a, Clemmesen & Sørensen, Langman 1967), cancer prostatae (Starklint 1950, Metropolitan Life Insurance Co., King, Diamond & Lilienfeld 1963), cancer mammae (Nathanson & Welch 1937, Berkson, Harrington, Clagett, Kirklin, Dockerty & McDonald 1957, Rennæs 1960), cancer vesicae (Metropolitan Life Insurance Co.) samt cancer uteri et ovarii (Metropolitan Life Insurance Co.). Ifølge Randall (1968) har gamle mennesker 1%-2% risiko årligt for udvikling af en malign tumor; men mange af dem kan helbredes.

Maligne tumores er et hyppigt fund ved autopsi hos gamle (Aschoff 1937, Nebendahl 1939, Smith 1950, Cameron 1955, Howell & Piggott 1958, Mulligan 1960, de Jager 1962, Jokipii & Heino 1963). De er ofte tilfældige fund som vist af Hansen (1944) for ventrikel- og af Björnberg (1960a) for nyre-

cancerens vedkommende. Tumor kan derfor være uden betydning for patientens overlevelse, hvilket også er vist af Cade (1948) for cancer mammae og af Andersen (1959) samt Rosenberg (1965) for cancer prostatae.

De hyppigste cancerformer blandt gamle mænd er cancer prostatae, cutis, coli et recti, tilsammen tegnende sig for 56% af alle maligne tumores hos mænd. Hos kvinder er cancer mammae, cutis, coli et recti hyppigst, tegnende sig for tilsammen 57% (Cutler & Eisenberg 1964).

Gamle mennesker dominerer kirurgiske materialer af maligne tumores i pancreas og galdeveje (Tragerman 1953, Thorbjarnarson & Glenn 1959, Tabet 1960, Lehtinen & Virtama 1965) samt prostata (Bojsen 1961, Fischer-Rasmussen & Villumsen 1963). I opgørelser over de øvrige maligne tumores tegner de gamle sig for 10%-40% af kirurgiske materialer. Det gælder således tumorer i ventrikel (Walters, Gray, Priestley, Lewis & Berkson 1940, Aanesen 1952, Anthun 1952, Ransom 1953, Ochsner, Blalock & Sucre 1955, Olsson, Westerborn & Endresen 1956, Eker & Efskind 1960, Lewin 1960, Clayman, Webber & Palmer 1961, Gedicke & Prager 1966), colon og rectum (Fretheim 1948, Köle & Mischinger 1955, Mayo & Fly 1956, Swinton & Counts 1956, Postlethwait, Adamson & Hart 1958, dePeyster & Gilchrist 1959, Clayman et al., Nadler, Moore & Cabrera 1963, Wulff & Pihl 1966, Bacon & Gutierrez 1967, Liechty, Ziffren, Miller, Cooleidge & DenBesten 1968), mamma (Saugmann-Jensen & Jacoby 1950, Bloom 1952, Cooper 1960, Harbitz & Haakenaasen, Rennæs, Utzschneider & McCann 1960, Papadrianos, Cooley & Haagensen 1965), oesophagus (Shedd, Crowley & Lindskog 1955, Kay 1963), blære (Franksson 1950), vulva (Taussig 1940, Macafee 1962, Lundwall 1961) og uterus (Lockwood & Stanke 1967).

Medens alderens indflydelse på cancersygdommens forekomst således er demonstreret klart, er det endnu omdiskuteret, hvilken indflydelse alder udøver på sygdommens fremtræden og forløb. Publicerede undersøgelser herover er sporadiske, og resultaterne modsigende. Elman anfører således generelt (1952), at maligne svulster hos gamle mennesker har mindre virulens, og Aub & Lombard (1955), at sygdommen progredierer langsommere, medens Lees & Park (1949), Klopp (1954), Eckmann (1962) og Spjut (1965) benægter sammenhæng mellem prognose og alder. McKenzie (1960) fandt flest fremskredne tilfælde, lavest operabilitet og dårligst overlevelse hos gamle.

Kåe (1948), Boyd, Enterline & Donald (1954), Rennæs samt Berg & Robbins (1961) hævder alle, at gamle mennesker med cancer mammae kommer senere til behandling og frembyder mere fremskredne tilfælde end yngre. Ryan, Griswold, Allen, Katzenstein, Greenberg, Keogh & Wilder (1958) og Gray, Skandalakis, Mitchell, Nicolson & McRae (1961) forfægter dog et diamentralt modsat synspunkt, medens hverken Bloom (1952), Moore,

Judd & Moore (1958), Harbitz & Haakenaasen (1969) eller Zug & Cretzmeyer (1962) mener, der er nogen sammenhæng mellem stadiefordeling og alder.

For så vidt angår cancer i colon og rectum synes det dog klart, at seniets nosologi ikke specielt er præget af langt fremskredne tilfælde eller af komplikationer. Således forekommer ileus som indlæggelsesårsag hos 20% til 40% ganske som hos yngre (Bohlmann 1957, Goligher & Smiddy 1957, Truelsen 1960, Samenius 1962, Langvad-Nielsen).

Ud fra litteraturens angivelser er det næsten umuligt at afgøre, om alder influerer på maligne sygdommes prognose. For ventrikelcancer anfører således både Lewin og Pedersen (1964), at prognosen efter radikaloperation bliver dårligere med stigende alder, medens Olsson et al., Beal (1960), Eker & Efskind samt Brookes et al. mener, at den er uafhængig af alder. Svarende hertil skal den relative overlevelse hos gamle mennesker være bedre end hos yngre (Berkson & Gage 1950, Ransom, Eckmann 1960, Viikari, Hyttinen, Autio & Vuorinen 1962, Ferguson 1963). For colo-rectale canceres vedkommende anfører Nathanson & Welch (1937), Eker (1963) og Peltokallio (1965), at prognosen efter resektion er uafhængig af alder, eller måske ligefrem bedst hos gamle, og Nissen & Wolff (1964) påstår endog, at gamle efter radikal operation overlever som normalpopulationen. Herimod står Ottenheimer & Oughterson (1955), Nickel (1960), Welch & Burke (1960) samt Eisenberg, Mork & Conelly (1964), som alle finder dårligst prognose hos gamle, måske dog betinget af lavere frekvens af radikal operation (Crisci, Mancina & Montagnini 1966). For cancer mammae anfører Aub & Lombard, Berkson et al., Skandalakis, Gray, Macris, Mitchell, Nicolson & McRae (1959), Cooper, Gray et al., samt Papadrianos et al., at prognosen er bedre hos gamle end hos unge. Men mange andre undersøgere finder prognosen aldersuafhængig (Boyd et al., Moore et al., Byrd et al., Rennæs, Zug & Cretzmeyer, Leguerinai & Gellé 1964, Schiødt 1966). Kraft & Block (1961) fandt endog dårligst overlevelse hos de gamle.

Case (1962) hævder, at cancer mammae progredierer langsommere hos gamle end hos unge. En tilsvarende opfattelse gør Sørensen (1958) gældende for cancer corporis uteri; mens Bailar (1964) hævder, at overlevelsen forringes med stigende alder. Han gør dog selv opmærksom på, at ræsonnementet formentlig er fejlagtigt. Forskellen skyldes alene relativt mere fremskredne tilfælde hos de gamle. Lockwood & Stanke finder da også, at den relative overlevelse er uafhængig af alder.

Sammenhængen mellem alder og overlevelse er endnu dårligere undersøgt for de andre maligne tumores vedkommende. Lipworth (1964) angiver, at den relative 5-års overlevelse ved prostatacancer i lokaliserede stadier er dårligere hos gamle end hos unge. Marshall (1960) finder, at den relative overlevelse ved blærekræft er uafhængig af alder, medens Halnan

(1966) finder den faldende med stigende alder for så vidt angår cancer thyreoideae. Han bemærker dog selv, at dette er i modstrid med forholdene ved de fleste maligne tumorer. Gamle, som overlever operation for cancer coli, har bedre relativ langtidsoverlevelse end yngre (Jensen, Nielsen & Balslev 1970).

Der kan anføres flere forklaringer på disse divergenser med hensyn til relationen mellem prognose og alder. Således er de sammenlignede grupper oftest forskellige med hensyn til histologi, stadie, køn, komplicerende lidelser, behandlingsindikationer, operationsmetoder og lign. Hertil kommer forskelle betinget af, at gamle måske kommer til behandling på et andet tidspunkt i sygdommens forløb, og at de oftere nægtes radikaloperation. Yderligere er der i alt for få undersøgelser taget hensyn til varierende eksposition for dødsrisiko på grund af varierende observationstid, til uopsporlige patienter og til dødsfald af andre årsager. Endelig savnes, som så ofte ved opgørelse af kirurgiske materialer, statistisk analyse. Kirurger, der gør behandlingsresultater op, synes utilbøjelige til at undersøge, om de samme resultater kunne være opnået ved udtrækning af numre fra en høj hat.

Det er følgelig vanskeligt ud fra litteraturens angivelser at fastlægge indikationer for såvel radikal som palliativ kirurgi for maligne lidelser hos gamle patienter. Der foreligger opgørelser over cancersygdommens "natural history" (Bloom 1964, Pestana, Reitemeier, Moertel, Judd & Dockerty 1964); men i den geriatiske kirurgi kan man ikke begrunde en aktiv indstilling med, at sygdommen uden behandling altid er dødelig. Andre dødsårsager spiller en fremtrædende rolle i seniet, og det er ukorrekt at formode, at alle cancerpatienter vil dø af sygdommen, hvis de ikke behandles.

Kurativ kirurgi er ofte mulig hos gamle mennesker, og palliativ kirurgi kan forlænge liv og give subjektiv bedring (Stearns 1955); men operativ risiko er meget høj ved maligne lidelser. Således mener Halkier & Skaft Jensen (1967), at palliativ operation ved cancer i fordøjelseskanalen ikke vil forøge den samlede overlevelse, idet eventuelle forbedringer i forhold til ubehandlede tilfælde vil opsluges af den høje postoperative mortalitet. Indtil der foreligger store og sammenlignelige undersøgelser, om det nogensinde sker, må indikationer for cancerkirurgi hos gamle mennesker forblive et spørgsmål om kirurgens skøn og ikke om aritmetik og statistik.

For enkelte maligne tumores vedkommende er diskussionen om relation mellem prognose og alder af rent teoretisk betydning, da næsten ingen overlever, uanset alder og behandling. Det gælder typisk for cancer i pancreas og galdeveje (Rivkin 1955, Braasch, Warren & Kune 1967, Litwin 1967, Smith, Krementz, Reed & Bufkin 1967, Lund 1968).

3. RISIKOFAKTORER VED PATIENTEN

"- all men are mortal, but old men are more mortal than others." (Freeman 1965).

a. Alder

Blandt de faktorer, som influerer på operativ risiko, er ingen blevet viet så stor opmærksomhed som kronologisk alder. Det er ved opgørelse af store almenkirurgiske materialer klart vist, at den postoperative dødelighed tiltager med stigende alder (Petrén, Clagett 1943, Bosch, Islami, Tan & Beling 1952, Cole 1954, Mithoefer & Mithoefer, Nealis & Kilgore, Vischer & Roth 1954, Corssen 1955, Limbosch 1955b, Saklad 1955, Meyer-Burgdorff 1956, Becker 1957, Chieppa, Lill 1957a, Schorer 1957, Jung 1958, Hégemann 1959, Stewart & Hamilton 1960, Gemählich & Krautwig 1961, Lacombe, Lassen 1962, Lassner 1964, Haxhe 1965a, Massaioli, Benedetto & Gaetini 1965, Schreiber, Bartsch, Tippelmann & Rüdig 1965, Claes et al., Cogbill 1967).

Tilsvarende fund er gjort ved opgørelse af materialer omfattende specielle kategorier som abdominalkirurgi (Hess, Stahlgren 1961, Stahl 1963), diffus peritonit (Dawson 1963, Salonen 1967), færdselsulykker (Kapel, Haldbo, Rønn & Sørensen 1957), gynækologiske lidelser (von Miculicz-Radecki 1956) og kirurgiske lungelidelser (Adams, Beattie 1957, DeKornfeld, Gale & Bamforth 1958, Malm, Häger & Heijman 1960). Det gælder såvel akutte som elektive indgreb (Limbosch 1955b, Cecconi & Lo Monaco, Hormozi & Mahringer 1965), og det gælder patienter med komplicerende lidelser, som f. eks. hjertelidelse (Butler, Feeney & Levine 1930, Poindexter 1938, Garcia, Middleton & Anderson 1952, Derra 1955, Nachlas, Abrams & Goldberg 1961, Gilchrist 1961, Häger & Hall 1963, Arkins, Smessaert & Hicks 1961). Kun få forskere har ikke kunnet finde denne sammenhæng for enhver operation (Cole 1953, Moyer & Key, Pampulov, Traianov & Narschev 1964).

Undersøgelserne er dog af begrænset værdi, fordi seniets nosologi med hensyn til kirurgiske sygdomme afviger fra de yngre aldersklassers. Sammenhængen kunne således skyldes hyppigere forekomst af mere risikable kirurgiske sygdomme hos de gamle. Det er dog ikke forklaringen, fordi sammenhængen genfindes for hver enkelt sygdom for sig. Det gælder således hoftebrud (Carlquist 1947, Odén 1947, Boyd & George 1948, Reno & Burlington 1958, Fiori, Leonelli & Civai 1961, Allfram 1964, Lorhan & Shelby 1964, Allen & Metcalf 1965, Clark & Wainwright, Eskeland et al., Peter-

sen 1966, Shaftan et al.), prostatahypertrofi (Argento 1957, Bodman 1965, Pollastri & Maccarini 1965, Marshall), hernier (Geisthövel et al.), ukompliceret ulcus pepticum (Bruusgaard 1946, Hansen, Boehm, Rasmussen & Ratjen 1946, Bjørneboe, Faber, Mikkelsen & Tobiassen 1951, Wallensten 1954, Viikari & Klossner 1956, Hoffmann, Knipping, Bolt, Posth, Valentin & Tietz 1957, Marshall & Reinstine 1957, Juusela 1962, Wallace et al. 1964, Welch & Burke 1969), såvel som stenoserende ulcus (Kozoll & Meyer 1964), perforeret ulcus (Bager, DeBakey 1940, Mage & Payson, Noordijk, Blomquist & Fock 1956, Höyer 1957, Firme, Paine & Egan 1959, Norberg 1959, Kozoll & Meyer 1960, Rogers 1960, Haubrich 1963, MacKay 1966, Devitt & Taylor 1967, Reimers 1967, Cassell 1969) og blødende ulcus (Fraser & West 1949, Pedersen 1951, Welch et al., Aldman & Wallensten 1956, Fraenkel & Truelove, Coghill & Willocx 1960, Wenckert et al., Björnberg 1961, Mitty, Breen, Wallace & Grave 1961, Foster, Hickok & Dunphy 1963, Foster et al., Enquist, Karlson, Dennis, Fierst & Shaftan 1965, Hamilton et al., Palumbo & Sharpe 1965, Borland et al., Stafford, Ballinger, Zuidema & Cameron 1967). Også hyppigheden af sværere blødning tiltager med alder (Aldman & Wallensten, Palumbo & Sharpe, Stafford et al.), omend Wenckert et al. ikke kunne bekræfte dette. Risiko for blødning fra et mavesår synes også at tiltage med patientens alder (Stolte 1944a), hvorimod recidivhyppigheden vistnok ikke gør det (Palumbo & Sharpe). Ved ileus er strangulation hyppigere hos gamle end hos unge (Petrov & Grigorovsky 1969).

Galdestenssygdommen udviser stigende operativ letalitet med stigende alder, såvel i komplicerede som i ukomplicerede tilfælde (Gertz 1946, Glenn & Hays 1955, Meagher & Campbell, Ochsner 1955, Bürger 1957, Flannery 1957, Edlund & Olsson 1958, Glenn 1959, Andersen et al. 1960, Lorhan et al. 1964, Weitz 1965, Moreaux & Dufour, Glenn 1967, Meyer, Capos & Mittelpunkt 1967, Temler). Det samme er tilfældet med appendicitis (Collins 1948, Grassberger 1953, Boureau 1958, Wenckert & Robertson 1966, Clements et al., Howie 1966), luncancer (Wenzl 1957, Heilbrunn & Hardin, Bergh & Schersten), colon-rectumcancer (Hultborn 1952, Nickel 1960, Seiro & Turunen 1961), omend det betvivles af Nissen & Wolff. Det gælder også for ventrikelcancer (Walters et al., McNeer & Pack 1954, Hoffmann et al., Marshall & Reinstine, Zacho & Fischermann 1959, ReMine et al.), ileus (Krook, Wangenstein 1949, Wojtek, Becker 1953, Drugas & Schiff, Troell 1954, Wantz, Maurer et al. 1962, Saltzstein et al., Maurer et al. 1964, Sauer), amputationer (Veal 1938, Otteman & Stahlgren 1965) og perifer arteriekirurgi (Dundas & Hall 1966).

Alder har også anden ugunstig indflydelse på operativ risiko. Således tiltager frekvensen af postoperative pulmonale komplikationer med stigende alder (Dripps & Deming 1946, Brattström, Thorén 1954, Saklad 1955, Wik-

lander & Norlin 1956, Anscombe 1957, Becker, Devens, Fritz, Schoen & Wagner 1957, Klug & McPherson 1959, Hamilton 1961, Shnider & Papper 1961, Palmer 1962, Török & Hegyi 1964, Kristoffersen 1967, Collins, Darke & Knowelden 1968, Wightman 1968). Nunn har i 1965 fundet lineær negativ korrelation mellem alder og postoperativ kuldioxydtension, medens Jurczyk et al. har præciseret, at pulmonale komplikationer er farligst hos gamle mennesker, der hyppigt har præoperativ funktionel lungelidelse. Kun King (1933) og Hannigan, Wroblewski, Lewis & LaDue (1951) fandt ingen sammenhæng mellem alder og postoperative pulmonale komplikationer.

Thrombo-emboliske komplikationer tiltager i hyppighed med stigende alder (Henderson 1927, Lyager 1943, Borgström 1950, Loewe, Lasser & Morrison 1950, Ochsner, DeBaKey & DeCamp 1950, Jensen 1952, Towbin 1954, Heinrich 1957, Bang, Iversen & Schmidt 1958, Svanes 1962, Morrell, Truelove & Barr 1963, Hartmann 1964, Schuman 1965, Alieff 1966, Morrell & Dunnill 1968) og har højere dødelighed hos gamle (Gundersen 1955, Byrne 1963).

Høj alder synes at disponere til sårinfektion (Whitaker & Lamb 1953, Barnes, Behringer, Wheelock, Wilkins & Cope 1960, Lidwell, Committee on Trauma 1964, May, Chalmers, Loewenthal & Rountree 1966, Feltis 1967), omend det næppe gælder alle typer af operation (Barnes, Behringer, Wheelock & Wilkins 1959a). Jepsen, Larsen & Thomsen (1969) fandt endog, at indenfor de enkelte typer af operation var alder uden betydning. Alder synes specielt at disponere til stafylococinfektioner (Roberts 1965). Men hertil føjer dog Minchew & Cluff (1961): "The trend toward an increasing attack rate with increasing age probably reflects the frequency distribution of certain diseases among these age groups."

Alder disponerer til sårruptur (Whitaker & Lamb, Marsh, Cox, Ross & Stevens 1954, Alexander & Prudden 1966, Guiney, Morris & Donaldson 1966, Mendoza & Postlethwait 1970). Det diskuteres stadig, om sårhelingsprocesserne forløber normalt hos gamle mennesker. DeVito (1965) fandt, at alder udøver en skadelig indflydelse; men Sanford (1960), Haley & Williamson (1962) og Verzár 1962, finder den alle uden praktisk betydning.

Til alder er associeret en lang række faktorer, som kan influere på operativ risiko. Således tiltager hyppigheden af narkosedødsfald med alderen (Beecher & Todd 1954, Phillips, Frazier, Graff & DeKornfeld 1960, Rashad, Goldman, Graff, Benson & Kelley 1965, Special Committee 1970), næppe fordi fejl hyppigere indtræffer, men fordi de i en svækket organisme lettere får et fatalt forløb. Dødsfald på operationsstuen er dog aldersuafhængige (Dam & Vimtrup 1967). Med stigende alder findes relativt flere store og relativt færre små operationer, hvilket også i samlede materialer betinger en stigende risiko (Haxhe 1965a).

Enkelte forfattere har dog erkendt, at alder i sig selv, dvs. antallet af år gennemlevet siden fødslen, er et mindre godt mål for operativ risiko (Burstein 1957, Stahlgren, Vasli 1962, Andersen et al. 1965). Forklaringen på den høje operative risiko hos gamle skal snarere søges i de komplicerende lidelser, som forekommer med tiltagende hyppighed, når alderen tiltager (Morrison 1948, Parsons & Purks 1949, Gilchrist, Nachlas et al., Skinner & Pearce 1964, Kulbertus & Kirk 1968). Andersen et al. (1965) kunne da også vise, at gamle kirurgiske patienter uden komplicerende lidelser ikke frembød højere dødelighed end unge. Derimod steg såvel postoperativ dødelighed som komplikationsfrekvens stærkt med både antal og sværhedsgrad af de komplicerende lidelser.

b. Køn

Mænd dominerer kvantitativt i geronto-kirurgiske materialer (Haug & Dale 1952, Parsons, Whitaker & Hinton 1956, Lassen 1962, Lyndrup & Thieme 1963, Andersen et al. 1965, Pritchard 1967), dog dominerer kvinderne den ortopædiske kirurgi (Zanoli 1958). Denne kønsforskel har betydning, idet mænd synes at have højere operativ risiko end kvinder (Moses 1969). Det er vist for appendicitis (Howie), galdesten (Edlund & Olsson 1956, Gordh 1950, Andersen et al. 1960) og blødende ulcus (Coghill & Willocz), selv om kvinder synes at have højest dødelighed ved perforeret ulcus (Haubrich). Narkosedødsfald er efter såvel Beecher & Todd som Phillips et al. hyppigst hos mænd.

Tillige med højere postoperativ mortalitet frembyder mænd også en større hyppighed af postoperative komplikationer (Klug & McPherson). Det gælder sårruptur (Guiney et al.), sårinfektion (Lidwell) og lungekomplikationer (Dripps & Deming, Anscombe 1957, Hamilton 1961, samt Palmer 1962). Da mænd imidlertid også har større frekvens af kronisk bronchitis og af cigaretrykning, faktorer som forøger frekvensen af lungekomplikationer, er det langt fra givet, at denne forskel er betinget af kønnet som sådan (Wightman).

c. Hjertelidelser

Næst efter alder er hjertelidelser den risikofaktor, som har tiltrukket sig størst opmærksomhed. Næsten alle former og typer af hjertelidelse forekommer i seniet; men som præciseret af Clawson (1941) og White (1952) spiller hypertensive og arteriosclerotiske hjertelidelser den altdomineren-

de rolle. I betragtning af seniets høje prevalens af kronisk lungelidelse, er cor pulmonale chronicum påfaldende sjælden (Clawson 1950, Lyager Nielsen 1963).

Det er til overflod dokumenteret, at hypertensive og arteriosclerotiske hjertelidelser i alle manifestationsformer tiltager i såvel incidens som prevalens med stigende alder (Master, Dack & Jaffe 1939, Epstein, Francis, Hayner, Johnson, Kjelsberg, Napier, Ostrander, Payne & Dodge 1955, Pemberton 1955, Metropolitan Life Insurance Co. 1957d, Logan & Cushion, Schwarzbach 1961, Humerfelt 1963, Sievers 1964, Klainer, Gibson & White 1965, Gordon & Waterhouse 1966). Prevalensen af hjertelidelse i befolkningen er dog vanskelig at beregne, de fleste publicerede materialer er næppe repræsentative. Willius (1931) fandt hjertelidelse hos 55% af 700 gamle patienter, og Monroe hos 55,4% af 7.941 patienter fyldt 60 år. The Sickness Survey påviste hjertelidelse hos kun 9,1% af de gamle i den danske befolkning. Medens de 2 første angivelser formodentlig overvurderer hyppigheden, må sidstnævnte være en klar undervurdering.

Brown, McKeown & Whitfield (1958) angiver en prevalens af coronar-hjertelidelse på 8,4%. Angina pectoris forekommer hos 6,5% af de gamle (Droller & Pemberton 1953), medens Klainer et al. har beregnet, at 6,5% af populationen over 64 år vil udvikle hjerteinsufficiens indenfor en 6 månedersperiode. Prevalens af hjerteforstørrelse (dilatation og-eller hypertrofi) angives af Fisch, Genovese, Dijke, Laramore & Marvel (1957) til 12,6%, af Perez (1962) til 5,8%.

Der foreligger flere undersøgelser over forekomsten af elektrokardiografiske forandringer hos gamle i befolkningen. Således fandt Taran & Kaye (1944) ledningsforstyrrelser hos 17,6% og myokardieskade hos 46,5% af gamle uden symptomer eller anamnesticke tegn på cardio-vasculær sygdom. Gillmann & Vogel (1955) fandt atrieflimren og -flagren hos 13,6% og grenblok hos 16,4% af 250 patienter fyldt 75 år, medens Fisch et al. fandt flimren hos 3,8% og blok hos 9,2%, Boman (1958) hos 20% og 8%, Taran & Szilagyi (1958) hos 9,5% og 10,2%. Olbrich & Woodford-Williams (1953) fandt flimren hos 9,8%.

Fox, Klements & Mandel (1942) undersøgte elektrokardiogrammet hos aldrende jøder. De fandt normale forhold hos 33,3% og forandringer i T-takkerne hos 33,6%. 61,7% havde forstørret hjerte, men ofte normalt elektrokardiogram. Svarende hertil fandt Dütsch (1958) normalt elektrokardiogram hos 38,6% af 241 individer i alderen 75-85 år, atrieflimren hos 18,3% og blok hos 6,2%.

Lyager Nielsen udførte en sammenlignende undersøgelse af klinik, elektrokardiogram og autopsifund på et materiale af 554 gamle mennesker. Han fandt, at 56,9% af kvinderne og 59,1% af mændene var uden symptomer

på hjertelidelse ved overflytning til De Gamles By. 13,8% af kvinderne og 20,3% af mændene havde angina pectoris eller infarkt, medens 24% af kvinderne og 11,2% af mændene havde hjertheinsufficiens. Blandt de elektrokardiografiske forandringer forekom atrieflimren hos 9,7%, grenblok hos 8,7%, abnormiteter i T-takkerne hos 46,0% og ST-deviationer hos 24,5%.

Hjertelidelser spiller også hovedrollen blandt seniets dødsårsager (Clawson 1941, Mulligan 1960). Således anfører McKeown (1965), at de cardio-vasculære sygdommes betydning som dødsårsag er så stor, at deres elimination ville forøge befolkningens gennemsnitlige levetid med mindst 10 år. Chiang (1968) har udregnet, at hvis cardio-vasculære og renale sygdomme blev elimineret som dødsårsag, ville 70-årige mænd få fordoblet deres overlevelse.

Der foreligger mange undersøgelser over hjertesygdom og alder byggede på autopsimaterialer; men de således fundne hyppigheder er næppe repræsentative for hospitalpopulationen endsize befolkningen. Efter Willius & Smith (1932) skulle hjerteforstørrelse være at finde hos 56,7%, efter Howell & Piggott (1955) hos 32% af 70-årige, hos 48% af 80-årige og hos 53% af 90-årige. Svarende hertil fandt Medalia & White (1952) normal hjertevægt hos kun 25%.

I vurderingen af hjertelidelsers betydning for operativ risiko er det nødvendigt at tage hensyn til, at mange former for hjertelidelse i sig selv har en yderst dårlig prognose uanset om patienten opereres eller ej. Det gøres blot alt for sjældent. Den umiddelbare letalitet ved det akutte myokardieinfarkt er af størrelsesordenen 20%-50% (Eckerström 1951, Richards, Bland & White 1956a, Björck, Blomqvist & Sievers 1957, Helander & Levander 1959, Friedberg, Dybkær & Poulsen 1960, Anastassiadis & Sivertson 1961, Hilden, Iversen, Raaschou & Schwartz 1961, Döring & Loddenkemper 1962a, Sievers 1964, Sipilä 1966, Friedberg & Unger 1967, Skall-Jensen 1967, Frank 1968). Den stiger med anfaldets sværhedsgrad og med antallet af tidligere infarkter (Döring & Loddenkemper 1962a, Sievers). Gamle mennesker har relativt flere svære tilfælde end unge (Russek, Zohman, Doerner, Russek & White 1951). Vurderet ud fra 5-års overlevelsen for dem, som overlever det initiale infarkt, er prognosen langt dårligere for gamle end for unge (Eckerström 1951, Weiss 1956, Weiss & Weiss 1957, Döring & Loddenkemper 1962b). Den relative overlevelse, der udtrykker prognosen i en population uden andre dødsårsager, bliver imidlertid bedre, jo ældre patienten er ved det første infarkt (Ungerleider 1960, Cochran & Buck 1964, Ungerleider & Higgins 1964, Life Insurance Companies Institute for medical Statistics 1956). Man må dog erindre, som også vist af Seigel & Loucin (1968), at de fleste analyser af infarktets langtidsprognose er behæftede med væsentlige fejl og usikkerhedsmomenter.

Hos diabetikere er hyppigheden af coronarsclerose højere end hos ikke-diabetikere (Nielsen 1967), og langtidsprognosen efter infarkt dårligere (Bradley & Bryfogle 1956). Partamian & Bradley (1965) angiver, at prognosen ved infarkt hos diabetikere ligger på linie med de mindst fordelagtige resultater publiceret for hele populationen. Derimod skulle 5-års overlevelsen ikke afvige særligt fra andre diabetikers overlevelse.

Prognosen for angina pectoris er også dårlig (Weinblatt, Frank, Shapiro & Sager 1958), men dog noget bedre end for myokardieinfarkt. Således fandt Parker, Dry, Willius & Gage (1946) en relativ 5-års overlevelse på 58,8% for 70-årige og på 45,4% for 80-årige. Block, Crumpacker, Dry & Gage (1952) fandt en relativ 5-års overlevelse på 72,2% og en relativ 10-års overlevelse på 61,7% hos individer i aldersklassen 70-79 år. Richards et al. 1956b, hævder, at den relative overlevelse er uafhængig af alder. Tilstedeværelse af hjerteforstørrelse, grenblok, atrieflimren eller inversion af T-takker forværrer prognosen. Sigler (1951) har publiceret et meget stort materiale omfattende 1.700 patienter med angina pectoris eller infarkt. Han fandt en gennemsnitlig levetid for de døde på 4,6 år og for de overlevende på 5,5 år. Et senere arbejde (Sigler 1960) har yderligere bekræftet, at prognosen for den coronare hjertelidelse er bedre end man hidtil har ment. Sigler's beregningsmåder er ikke korrekte; men konklusionerne er vanskelige at anfægte.

Såvel komplet som inkomplet grenblok har dårlig prognose, de venstresidige værst (Lyager Nielsen 1963). Op mod halvdelen af patienterne dør indenfor 1 år efter, at diagnosen er stillet (Willius 1929, Aastrup 1937, Willius, Dry & Reeser 1941, Møller 1947, Björnberg 1960b, Pader & Levy 1966). Det samme synes at gælde for totalt atrio-ventrikulært blok. Ved en meget stor undersøgelse byggende på 35.000 livsforsikrede har Ungerleider vist, at totalt grenblok fordobler dødeligheden.

Starr, Askovitz & Mandelbaum (1965) har anført, at hjerteforstørrelse må betragtes som et prognostisk set dårligt tegn; men herudover foreligger der kun få og utilstrækkelige undersøgelser over andre af seniets hjertelidelers langtidsprognose.

Hjertelidelse i en eller anden form kan påvises hos 25% til 65% af patienterne i geronto-kirurgiske materialer, varierende med materialernes sammensætning, aldersgrænse, opgørelsesperiode og lignende (Foged & Geill 1936, Meissner 1954, Mithoefer & Mithoefer, Corssen 1955, Etsten & Proger 1955, Blumenstock & Mithoefer 1956, LaDue 1956, Limbosch 1956, Stephen & Grosscreutz 1958, Wang & Howland 1958, Wilkins & Knight 1958, Melich 1959, Dorsey & Smucker 1961, Häger & Hall, Wilder & Fishbein 1961, Martin 1962, Liu & Callis 1964, Guarini & Illiceto 1965, Lebeaupin, Nicolas, Rousseau, Nicolas & Horeau 1965a, Andersen et al. 1965). Samme hyppig-

hed findes i specielle materialer, således om hoftebrud (Fischer, Hall & Siebert 1959, Manpel et al., Baadsgaard-Sørensen), prostatahypertrofi (Bacon, Kretschmer & Woodruff 1931, Kretschmer & Butler 1948, Iversen et al. 1955, Pollastri & Maccarini 1965), thoraxkirurgi (Mittman 1961, Heilbrunn & Hardin, Larsen & Clifton 1965), ulcus pepticum (Cutler 1958), cancer ventriculi (Brøckner & Christiansen 1965), cancer coli et recti (Mayo & Johnson 1962), ileus (Barling 1956) og galdesten (Glenn 1963).

Det er utallige gange anført og på overbevisende måde dokumenteret, at operativ dødelighed hos patienter med hjertelidelse er højere end hos patienter uden (Sprague 1929, Butler et al., Foged & Geill, Brumm & Willius 1939, Morrison 1948, Garcia et al., Johnson & Livingstone 1952, Iversen et al., Etsten & Proger, Dana & Ohler 1956, LaDue, Meissner 1959, Delivélitis, Samaras & Saounatsos 1960, Nachlas et al., Arkins et al., Duilio & Trocino 1964, Häger & Hall, Claes & Pettersson, Christiansen 1965, Andersen et al. 1965). Dog fandt Ravdin, Fitz-Hugh, Wolfert, Barbieri & Ravdin (1955) ingen forskel mellem patienter med og patienter uden coronar hjertesygdom med hensyn til letalitet ved cholecystektomi, ligesom Erlik, Valero, Birkhan & Gersh (1968) fandt samme letalitet ved prostatakirurgi hos hjertesygge som hos hjertesunde.

"It is still quite commonly believed that during anesthesia and surgical operation the heart is subjected to a considerably increased demand for work. There is no evidence however, that such is actually the case. The two greatest dangers to which a patient is exposed during an operation under general anesthesia are anoxia and shock. If these are avoided by proper anesthesia, minimizing of blood loss, and careful manipulation of tissues, even prolonged and extensive surgical procedures do not increase the load on the heart as much as does moderate physical exertion." Dette citat fra Ernstene stammer fra 1946, men jeg mener ikke senere forskning har mod-sagt det.

Vanskelighederne melder sig imidlertid, når man på basis af litteraturens angivelser vil søge oplyst, hvilke hjertelidelser øger operativ risiko, og hvor meget. Det synes klart, at coronar hjertesygdom er en faktor af væsentlig betydning (Mattingly 1963, Morrison), medens rheumatisk ikke er det (Morrison). Hypertensiv hjertelidelse er stadig under diskussion. Cardial incompensation forøger operativ risiko, men kun i moderat grad (Hamilton 1926, Hickman, Livingstone & Davies 1935, Grindlay 1940, Garcia et al., Burstein). Ifølge såvel Burstein som Learoyd, Blacket, Sinclair-Smith, Mills, Halliday & Maddox (1960) skulle hjerteforstørrelse øge den operative mortalitet; men det bestrides af Häger & Hall, samt af Christiansen. Atrieflimren og -flagren synes at øge risiko (Garcia et al., Finkbeiner, Wroblewski & LaDue 1954, Irmer 1957, Skinner & Pearce), men det bestrides af Black-

ford, Willius & Haynes (1917), omend på basis af et materiale af patienter med thyreotoxicose. Alexander (1970) hævder, at risiko ved rheumatisk, hypertensiv og congenit hjertelidelse er proportional med den funktionelle status, men ikke arteriosclerotisk eller coronar.

Grenblok øger den operative risiko (Meissner 1959, LaDue, Suarez 1962, Skinner & Pearce), men næppe voldsomt (Pfeiffer & LaDue 1949, LaDue & Wroblewski 1954, Gertler, Finkle, Hudson & Neidle 1954). Vinz & Jahn (1968) hævder, at den øgede risiko, man faktisk observerer, snarest skyldes patientens alder og graden af den cardial incompensation. Forandringer i T-takkerne skal efter Meissner's undersøgelser (1957 og 1959) højest være af ringe betydning, hvorimod forandringer i ST-segmentet er associeret med en betydelig risikoforøgelse.

Inddeling af hjertelidelserne efter funktionel kapacitet efter the Criteria Committee of the New York Heart Association blev foreslået allerede af Rodman & Leaman 1936. Det er af værdi ved forudsigelse af operativ risiko, idet såvel postoperativ dødelighed som morbiditet tiltager med tiltagende sværhedsgrad af hjertelidelsen (Garcia et al., Bailey & Bolton 1956, Learoyd et al., Skinner & Pearce, Haxhe 1965d, Andersen et al. 1965, Powers 1968). Det betvivles dog af såvel Morrison som Hannigan et al.

Angina pectoris og myokardieinfarkt, specielt frisk, er efter næsten alle hidtidige undersøgelser at dømme associeret med en forøgelse af operativ risiko (DePeyster, Paul & Gilchrist 1952, Derra 1955, Lockhead, Coakley & Evans 1954, Irmer 1957, Weiss & Weiss 1959, Etsten & Proger, Arkins et al., Skinner & Pearce, Fraser, Ramachandran & Davis 1967). Dog mener hverken Mattingly eller Grivaux & Barraine (1965), at simpel angina pectoris har nogen betydning, ligesom hverken Baker, Grismer & Wise (1955) eller Thompson, Kelalis & Connolly (1962) kunne finde forskel i letalitet mellem gamle og friske infarkter. "It is surprising how well the patient with chronic myocardial disease tolerates major operation." "Longstanding angina pectoris and a history of myocardial infarction are most unpredictable threats to the patient undergoing elective extracardial surgery." (Moore 1959).

Friske myokardieinfarkter har i mange år været betragtet som kontraindikation for elektiv kirurgi. Publicerede opgørelser omfatter følgende næsten udelukkende patienter opereret for akutte, livstruende sygdomme som blødende eller perforeret ulcus, ileus, arteriel emboli, perforeret appendicit, dissekerende aortaaneurysme etc., tilstande som selv hos raske unge mennesker er behæftede med en betragtelig mortalitet. Hertil skal så lægges, at letaliteten ved det akutte infarkt er mindst 25% indenfor de første 90 døgn, selv hos patienter, som ikke har nogen komplicerende kirurgisk lidelse. Jeg tør ikke anbefale, at patienter med frisk myokardieinfarkt opereres på de vide indikationer, som gælder for andre hjertelidende; men jeg

synes ikke nogen af de hidtidige undersøgelser på overbevisende måde dokumenterer, at disse patienter nutildags frembyder operativ risiko udover, hvad der på forhånd er givet af infarkt og kirurgisk sygdom. Man behøver ikke postulere, at de to risikofaktorer potenserer hinanden, når simpel addition af risici synes forenelig med de faktisk observerede dødeligheder. Forhåndenværende data er dog endnu utilstrækkelige, så det er vanskeligt at danne sig en mening om sagen.

I tidens løb er der opstillet mange skemata til cardial kontraindikation for operation (Warburg 1943, Geill 1959, Reindell 1959, Wessler & Blumgart 1961, Morpurgo & Morpurgo 1960, Eckerström 1966); men de bygger i bedste fald kun på begrænsede og ofte diskutabile kliniske erfaringer. Da de hverken tager hensyn til andre risikofaktorer, til den kirurgiske lidelse, den planlagte operation eller til alternative behandlingsmuligheder, herunder til sygdommens spontane forløb, kan de i bedste fald kun betragtes som grove og summariske retningslinier.

Elektrokardiogrammets betydning for forudsigelse af operativ risiko har været emne for megen diskussion. Således fandt såvel Johansen (1937) som Troell (1937), at den postoperative mortalitet var højere ved patologisk elektrokardiogram end ved normalt. Men Brodersen (1938), Harbitz & Jervell (1938) og Rømcke (1938) har alle advaret mod, at man tillægger et abnormt fund for stor betydning. Såvel Ernstene som Laubach (1953) påstår, at med få undtagelser tyder et abnormt elektrokardiogram ikke på forøget risiko, blot individet har været i stand til at leve et normalt liv uden cardiovascular symptomer. Kock (1949) præciserer, at det ikke er muligt med elektrokardiogram og røntgen af hjerte og lunger i hvert enkelt tilfælde at skønne over en hjertelidelses betydning for operativ risiko.

Etsten & Proger studerede 5.778 patienter fyldt 40 år. De fandt en postoperativ mortalitet på 2,0% hos 4.154 patienter uden hjertelidelse mod 3,5% hos 1.107 patienter med abnormt elektrokardiogram, men uden kliniske tegn på hjertelidelse og mod 2,9% hos 517 patienter med kliniske tegn på hjertelidelse. Efter korrektion for inegal aldersfordeling skulle der ifølge forfatterne ikke være signifikant forskel mellem de 3 grupper.

Kerkhof har i 1959 givet en klar opsummering af problemstillingen: "The electrocardiogram has become a must in cardiac evaluation - perhaps more by tradition than by value. This is not to say it is of no value, but I feel that its usefulness is highly overrated in this particular situation. To be sure, a majority of acute coronary closures will be demonstrated by this method. For that reason it has a place. On the other hand, it is unnecessary in determining functional capacity. The presence of this or that pattern becomes a fine scientific point. It bears very little practical relation to the problem at hand. I grant that the presence of a normal electrocardiogram is a great

assurance, but the mere presence of a chronic electrocardiographic abnormality is not sufficient to eliminate the patient from necessary surgery."

Det er klart, at digitalisbehandling skal anvendes præoperativt hos hjertelidende på de sædvanlige indikationer; men Brøckner & Christiansen (1965) har vist, at rutinemæssig præoperativ digitalisering af alle patienter med hjertelidelse reducerer frekvensen af postoperative hjertekomplikationer. De støttes i dette synspunkt af såvel eksperimentelle undersøgelser (Braunwald, Bloodwell, Goldberg & Morrow 1961, Goldberg, Maling & Gaffney 1962) som af kliniske erfaringer (Aastrup 1958, Reindell 1959, Lown, Black & Moore 1960, Wheat & Burford 1961, Dreifus, Rabbino, Watanabe & Tabesh 1963, Liu & Callis, Lundsgaard-Hansen 1966). Dog kan ikke alle acceptere så vidtgående indikationer (Wessler & Blumgart, Pesce 1965, Selzer, Kelly, Gerbode, Kerth, Osborn & Popper 1966, Juler, Stemmer & Connolly 1969), blandt andet fordi digitalis-intoxikation er både hyppig og risikabel i seniet (Eckerström & Nordqvist 1966).

Hjertelidelser influerer også på den postoperative morbiditet (Iversen et al., Nachlas et al.). Således tiltager frekvensen af thrombo-emboliske komplikationer (Loewe et al., Ochsner et al. 1950, Järvinen & Kahanpää 1960), sårruptur (Guiney et al.), stafylococinfektioner (Cohen, Fekety & Cluff 1964) og cardio-respiratoriske komplikationer (Foged & Geill 1937, Dana & Ohler, LaDue, Häger & Hall, Dreifus et al., Brøckner & Christiansen 1965, Guarini & Illiceto, Lebeaupin et al. 1965b, Christiansen & Bertelsen 1966, Christiansen & Brøckner 1967). Specielt er hjertelidelse et væsentligt disponerende moment for postoperative myokardieinfarkter (Master, Dack & Jaffe 1938, Wroblewski & LaDue 1952, Wasserman et al., Mendelsohn & Monheit 1956, Vowles & Howard 1958, Driscoll, Hobika, Etsten & Proger 1960, Gilchrist 1961, Knapp, Topkins & Artusio 1962, Dack 1963, Chamberlain & Edmonds-Seal 1964, Topkins & Artusio 1964, Partamian & Bradley). Hertil kommer, som påvist ved undersøgelser foretaget af the Staff of the Benjamin Rose Hospital (1960) over langtidsprognosen for patienter med hoftebrud, at hjertelidende langt hyppigere end ikke-hjertelidende får et dårligt slutresultat, hvad hofte angår.

Gennemgang af litteraturen med henblik på hjertelidelsernes betydning for operativ risiko efterlader et kaotisk indtryk. Det er klart, at de kan medføre en øget risiko, men det er langt fra alle og altid. Efter de hidtidige undersøgelser kan hverken ætiologisk, patogenetisk eller funktionel inddeling så lidt som symptomatologi, elektrocardiogram eller røntgenundersøgelse lægges til grund for en udtømmende klassifikation af operativ risiko hos hjertelidende. Forklaringen må nok søges i korrelationen mellem hjertelidelserne og en række ikke-cardiale risikofaktorer. Hjertelidelsernes relation til operativ risiko er således et multivariat-problem og kan næppe lø-

ses uden anvendelse af multivariate analyser. Det er ikke sket endnu. Skinner & Pearce havde planlagt anvendelse af multipel regressionsanalyse i deres i øvrigt forbilledlige undersøgelse, men kunne ikke gennemføre det, fordi materialet ikke var stort nok.

Der er dog en anden mulig løsning på problemet, idet det teoretisk set ikke er udelukket, at hele den risiko, man henfører til hjertelidelserne, skyldes et enkelt forhold, f. eks. myocardiets ilttension. Et skridt ad denne vej er taget af Gudwin, Goldstein, Cohn & Del Guericio (1967 og 1968), der anvendte "ventricular mixing volume" ved forudsigelse af operativ dødelighed hos gamle. Abnormt udfald af undersøgelsen forelå hos 8 patienter, der alle døde, medens kun 4 af 32 patienter med normale fund døde. Endnu kan man dog kun gisne om undersøgelsens værdi.

d. Hypertensio arterialis

Prevalensen af hypertension hos mænd fyldt 60 år er 0,94% og hos kvinder 3,5% (Sickness Survey). Brown et al. (1958) fandt hypertension hos 16,6% af mænd i alderen 60-69 år, og Epstein et al. (1955) hos 5,0% af mænd og hos 9,2% af kvinder i alderen 70-89 år. Det er dog ikke de voldsomme blodtryksforhøjelser, som præger seniet. Således fandt Willius (1931) ved undersøgelse af 700 patienter fyldt 75 år, at medens 70,3% havde et systolisk blodtryk over 140 mm. kviksølv, havde kun 9,7% værdier over 200 mm.

Det er ved talrige undersøgelser hævdet, at blodtrykket stiger med alderen. Stigningen er mest udtalt for det systoliske blodtryks vedkommende, således at også pulsamplituden tiltager (Bruck 1940, Russek & Zoman 1946, Howell 1949, Norgaard 1955, Bøe, Humerfelt & Wedervang 1957, Master, Garfield & Walters 1952, Lasser & Master 1959, Humerfelt 1963, Gordon & Waterhouse, Lovell 1966, Ripka 1967, Eilertsen & Humerfelt 1968). Det er derimod stadig uvist, om denne stigning skyldes, at prevalensen af hypertension tiltager med alderen, eller om blodtrykket fysiologisk stiger med alderen, den såkaldte arteriosclerotiske hypertension. Fordelingskurven for blodtryk er normal hos unge, men skæv hos gamle, hvilket skulle tale imod en fysiologisk blodtryksstigning (Bruck). Robinson, Lew, Wheatley & Marks (1951) mener, at stigningen i blodtrykket repræsenterer den kombinerede effekt af stigning hos nogle individer og et relativt stationært niveau hos andre.

Uvisheden skyldes, at så godt som alle hidtidige undersøgelser er tværgående ("cross-sectional"), men konklusionerne drages, som om de var længdegående ("longitudinal"). Man undersøger simultant en gruppe gamle og en gruppe unge og konkluderer, at fordi de unge har lavere blodtryk end

de gamle, må blodtrykket stige med alderen. Det er imidlertid 2 forskellige populationer, man sammenligner. De unge behøver ikke nogensinde udvikle hypertension, og de gamle kan være de sidste overlevende fra en population med langt højere prevalens af hypertension. Og flere andre forklaringer er mulige. Undersøgelserne må nødvendigvis være prospektive og longitudinelle med hyppig kontrol af blodtrykket hos alle individer i en stor population gennem en menneskealder. Indtil sådanne undersøgelser foreligger, må spørgsmålet om den eventuelle sammenhæng mellem blodtryk og alder forblive filosofisk.

Hypertension disponerer til udvikling af såvel coronar som hypertensiv hjertelidelse (Kannel, Dawber, Kagan, Revotskie & Stokes 1961, Spain, Nathan & Gellis 1963) og dermed til hjertehypertrofi (Ungerleider & Clark 1939). Men det ser ud til, at sygdommen med stigende alder får stadigt mindre indflydelse på overlevelsen (Krane & Perera 1951, Kincaid-Smith, McMichael & Murphy 1958, Bechgaard, Kopp & Nielsen 1956, Robinson et al.) ligesom incidens og sværhedsgrad af vaskulær nyrelidelse hos hypertensive nærmer sig forholdene hos sammenlignelige aldersklasser med normotensiv baggrund (Perera 1951).

Varierende med afgrænsning af normalt blodtryk, alders- og kønsfordeling, geografiske og racemæssige forhold etc. forekommer hypertension hos 20%-50% af patienterne i geronto-kirurgiske materialer (Frost, Bosch et al., 1952, Johnson & Livingstone, Meissner 1954, Corssen, Foght-Nielsen 1955, Stephen & Grosscreutz, Scott 1961, Allen 1962, Mayo & Johnson, Andersen et al. 1965). Bourke & Griffin (1966) mener, at hypertension skal være særligt hyppigt associeret med prostatahypertrofi.

Enkelte forfattere mener, at hypertension forøger den postoperative mortalitet (Zeiffer & Colp 1957, Sodeman 1961, Robin et al. 1963, Guarini & Illiceto, Benson, Ellis & Harken 1968). May et al. (1966) postulerer endog øget risiko for postoperativ sårinfektion. Langt de fleste mener dog, at hypertension kun øger operativ risiko, hvor der foreligger hypertensive organskader, og da kun svarende hertil (Butler et al. 1930, Faugh 1931, McQuiston & Allen 1932, Rubin & Davids 1942, Lash 1947, Gavey 1949, Hannigan et al. 1951, Garcia et al., Burstein 1957, Boeminghaus & Klosterhalfen 1959, Hegeman 1959, Melich 1959, Morpurgo & Morpurgo, Gilchrist 1961, Nachlas et al., Moyer, Brest & Nathanson 1963, Häger & Hall, Skinner & Pearce, Andersen et al. 1965, Coeli 1965, Oaks 1965). Hertil kommer muligvis en risiko ved anæsthesi til patienter i antihypertensiv behandling (Dingle 1966, Breslin & Swinton 1970).

e. Kroniske lungelidelser

Der foreligger kun sparsomme oplysninger om, hvorledes lungefunktionen ændres med alder. Bates & Christie (1955) angiver, at de aldersbetingede forandringer foreligger i stærkt overdreven form i emfysem, en opfattelse som deles af Norman, Schweppe, Salazar & Knowles (1964). Robin (1963) har sammenlignet aldersforandringerne med forandringer som følge af parenchymtal ved lungeresektion. "One can only conclude at present, that the aged have less pulmonary reserve than the young." (Knowles 1959). Det såkaldte senile emfysem synes funktionelt at være uden betydning (Seabury 1961). Som tilfældet er med hypertension hidrører uvisheden fra mangel på prospektive undersøgelser, idet fundene fra de tværgående studier, som anført af Norris, Mittman & Shock (1964) og Vérzar (1967), ikke nødvendigvis udsiger noget om forandringerne i befolkningen, endsige muliggør forudsigelser om andre populationer.

Såvel prevalens som mortalitet af kroniske lungelidelser tiltager med stigende alder (Epstein et al. 1955, Logan & Cushion, Fletcher 1959, Merrill 1963b, Stone 1963, Capon 1965a, Brinkman & Block 1966, Julin & Wilhelmssen 1967). Prevalensen er højere hos mænd end hos kvinder (Schreuder & Waardenburg 1963) og højere hos rygere end hos ikke-rygere (Palmer 1954). Monroe (1951) fandt emfysem hos 10% af alle patienter fyldt 61 år, og Herbst & Bickel (1964) skønnede, at 30% af alle individer fyldt 70 år har signifikant påvirkning af lungefunktionen udover, hvad de fysiologiske aldersforandringer betinger. Den danske Sickness Survey påviste lungelidelse hos 7% af befolkningen fyldt 60 år. Huhti (1966) har undersøgt forekomsten af kroniske lungelidelser blandt gamle mennesker i et finsk landdistrikt. Han fandt kronisk bronkitis og emfysem hos henholdsvis 30% og 24% af mændene over 65 år mod 5% og 7% hos kvinderne. Der var forskelle i rygevaner, men stigende alder syntes at medføre en øget frekvens af respirationsvejssymptomer, uanset rygevaner.

I kirurgiske materialer forekommer kroniske lungelidelser hos 10%-50% af de gamle (Gavey 1949, Meissner 1954, Corssen 1955, Wyant et al., Becker 1957, Cutler 1958, Danielsen & Converse 1959, Scott 1961, Wilder & Fishbein, Allen 1962, Mayo & Johnson, Glenn 1963, Lyndrup & Thieme, Lorhan 1964, Andersen et al. 1965).

Asthma synes ikke at influere på operativ risiko, i det mindste ikke på den postoperative mortalitet (Fromer 1954, Prickman & Whitcomb 1959, Shnider & Papper, Henderson 1962, Valentine 1970), hvorimod de fleste forskere angiver, at andre kroniske lungelidelser medfører øget mortalitet. Nogle tillægger dem dog mere vægt end andre (Mithoefer & Mithoefer, Baads-gaard-Sørensen 1960, Meneely & Ferguson 1961, Herzog 1962, Cander 1963,

Fry 1964a, Skinner & Pearce). Enkelte forfattere mener endog, at lungelidelser overhovedet ikke øver indflydelse på den operative dødelighed (Barling 1956, Stahlgren 1961, Robin et al. 1963, Pecora 1965); men disse undersøgelser virker måske knapt så overbevisende. Larsen & Clifton har vist, at selv ekstremt abnorme lungefunktionsprøver præoperativt intet udsiger om patientens evne til at tolerere indgreb i thorax.

Som tilfældet er med hjertelidelser, bør man også ved vurdering af de kroniske lungelidelers betydning for operativ risiko tage hensyn til, at de i sig selv har en dårlig prognose. Af Simpson's 69 gamle mennesker med kronisk bronkitis og emfysem (1968) var således kun 3 i live 8-9 år senere.

Powers (1968) har foreslået en funktionel inddeling af lungelidelser analog med New York State Heart Associations klassifikation af hjertelidelser. Han kunne hermed selv vise, at såvel postoperativ mortalitet som langtids-overlevelse var korreleret til lungelidelens sværhedsgrad.

Det synes dokumenteret, at kroniske lungelidelser og abnorme udfald af lungefunktionsprøver indebærer en stærkt øget risiko for postoperative pulmonale komplikationer (Decker 1922, Rovenstine & Taylor 1936, Harris 1942, Gusterson 1945, Greene & Berkowitz 1953, Palmer & Sellick 1953, Becker et al., 1957, Vosschulte 1958, Palmer 1962, Stein, Koota, Simon & Frank 1962, Ross, Eller, Ley & King 1963, Rothfeld, Bernstein, Weiss, Klausner & Crews 1965, Csernohorsky, Sitkéry, Keltai, Stekker & Wagner 1966, Thomas, Lynch & Merrigan 1966, Kristoffersen 1967, Bethune, Edmonds-Seal & Gabriel 1968, Pulaski 1968, Wightman 1968, Cross 1969, Gerson 1969). Mekanismen er ikke fuldt oplyst, men kan være den af Blanshard (1960) påviste viscositetsforøgelse af expectoratet fra patienter med kronisk bronkitis under generel anæstesi. Det er næppe nogen udtømmende forklaring, men stemmer vel overens med den kendsgerning, at risiko er særlig høj hos patienter med aktiv infektion (Mann 1949). Noget overraskende var Renck (1969) ude af stand til at vise, at præoperative værdier af "ventilatory functional capacity" og "circulatory capacity" skulle forudsige postoperative forandringer i respirationsfunktionen i et prospektivt analyseret materiale af transvesical prostatektomi hos 86 gamle mænd. Nedsat lungefunktion er langtfra altid erkendt af patienten selv (Belinkoff & Berry 1971).

Viden om denne øgede risiko synes at give det paradoksale resultat, at komplikationsfrekvensen bliver lav hos individer med ventilatorisk dysfunktion, fordi de underkastes en særligt omhyggelig præ-, per- og postoperativ behandling (Swenson, Stållberg-Stenhagen & Beck 1961, Stein & Cassara 1970).

f. Kroniske nyrelidelser

Incidens og prevalens af visse nyrelidelser tiltager med alder, således nephritis (Metropolitan Life Insurance Co. 1957a) og urinvejsinfektioner (Sourander 1966, Brocklehurst, Dillane, Griffiths & Fry 1968), medens andre, såsom nyre-uretersten, sjældent udvikles for første gang hos gamle (Marshall 1960).

Nyrefunktionen aftager med stigende alder (Shock 1952, Mitchell & Valk 1963), væsentligst på grund af vaskulære forandringer. Nyren bevarer dog tilstrækkelig kapacitet til at regulere såvel koncentration som mængde af vand og elektrolytter i organismen ret nøjagtigt i hvile. Men når forstyrrelser induceres, kan man afsløre aldersbetingede forskelle i den hurtighed, hvormed normaltilstanden genoprettes (Shock 1958).

Cutler angiver en frekvens af "nephritis" på 25% hos gamle kirurgiske patienter (1956), medens Andersen et al. 1965 kun kunne påvise kronisk nyrelidelse hos 10,5% af 7.292 gamle. Heraf havde dog næsten halvdelen nedsat nyrefunktion. Nyrefunktionsnedsættelsernes forekomst hos kirurgiske patienter er væsentligst belyst ud fra materialer af prostatasygdomme. Således fandt Andersen (1956) forhøjet blod-urinstof hos 46 af 250 transvesikale prostatektomier, og Allan & Coorey (1966) fandt stigning i blod-urinstof med stigende alder i et materiale af 1.000 konsekutive retropubiske prostatektomier.

Det synes dokumenteret, at nyrelidelse og specielt nedsat nyrefunktion forøger den postoperative dødelighed (Butler et al., Ziffren & Sheets 1953, Wilkins & Knight, Merrill 1963a, Andersen et al. 1965, Bock 1959, Haxhe 1965e, Moyer 1965, Marshall). Dog fandt Pétrén 1938, at letaliteten ved prostatektomi var uafhængig af rest-kvælstof, medens Schmiéd, Kootz & Albrecht (1958) anfører, at letaliteten først forøges, når værdien stiger over 60 mg per 100 ml. Det lader endvidere til, at nyrelidelse disponerer til postoperativ nyreinsufficiens (Hamburger 1961, Limbosch & Bergmann 1961, Powers, Kiley & Boba 1964), og at uræmi disponerer til sårruptur (Stein & Wiersum 1959, Nayman 1966), men ikke til stafylococinfektioner (Cohen et al.).

Problemerne omkring operativ risiko hos patienter med kronisk nyreinsufficiens omfatter problemer som interaktion med anæstetika, uræmiens indflydelse på sårheling, opretholdelse af væske-elektrolytbalance og syrebase-ligevægt, proteinkatabolismen etc. (Schreiner & Maher 1963); men egentlige undersøgelser over emnet er få og utilstrækkelige. Således foreligger der overhovedet ikke beregning af den eventuelle korrelation mellem risiko og nyrefunktionsnedsættelsens grad. Alt i alt ser det dog ud til, at selv patienter med uræmi kan opereres med rimelig risiko. "Where speci-

fic surgical procedures are indicated, however, they may be performed in spite of advanced renal failure. It is surprising how well such procedures are tolerated by the chronic uremic patient, with proper preoperative preparation and anesthesia." (Merrill 1955).

g. Kroniske leverlidelser

"Liver and lung function in the elderly are largely independent of atherosclerosis and degenerative vascular disease, whereas heart, brain and kidney can only work as well as their arteries will let them." (Moore 1959).

Carlson anfører i 1949, at incidensen af leverlidelser tiltager med stigende alder; men såfremt specifik leverlidelse udelukkes, kan man ikke med nuværende leverfunktionsprøver vise aftagende leverfunktion med stigende alder. Herimod står imidlertid Josephson & Dahlberg's påstand om (1952), at man med stigende alder finder blodforandringer tydende på nedsættelse af leverfunktionen.

Ifølge den danske Sickness Survey skulle 5 mænd og 13 kvinder ud af hver 10.000 gamle have sygdom i lever eller bugspytkirtel. Nogen sikker sammenhæng mellem alder og prevalens kunne ikke påvises. Terris (1967) har imidlertid vist, at antallet af dødsfald som følge af cirrhose tiltager med alder.

Cirrhose findes ved autopsi hos 4%-5% af de gamle, mange af tilfældene ikke diagnosticerede in vivo (Bock 1947, Hällén & Nordén 1964). Sygdommens langtidsprognose er dårlig. "The rate of survival for five years following diagnosis approaches that observed in patients with untreated cancer." (Jackson, Christophersen, Peternel & Kirimli 1968). Således fandt Garceau (1964) en "median survival time" på 10,5 måneder for mænd og 8 måneder for kvinder med ikke-alkoholisk cirrhose, mens kun 36% overlevede diagnosen med mere end 1 år i Creutzfeldt & Beck's materiale fra 1966. Hällén & Krook (1963) fandt, at mindre end halvdelen overlevede 1 år; men da denne undersøgelse kun bygger på fatalt forløbende tilfælde, må påstanden tages med et vist forbehold. Fleming & Snell (1942), Douglass & Snell (1950) samt Stone, Islam & Paton (1968) har også dokumenteret sygdommens elendige prognose, specielt i tilfælde med ascites.

Cutler fandt i 1958 cirrhose hos 2,8% af 430 gamle kirurgiske patienter med ulcus, Stephen & Grosscreutz fandt lever "dysfunktion" hos 2%, Wilder & Fishbein hos 4,8%, Glenn (1963) hos 1,8% og Musca (1967b) hos 1%. Galdevejslidelser er i 25%-35% af tilfældene ledsaget af minimale abnormiteter i leverfunktionen (Lindenauer & Child 1966).

På trods af leverens mange vitale funktioner foreligger der kun få og util-

strækkelige undersøgelser over operativ risiko ved nedsat leverfunktion (Elman 1952). Derimod er det operative traumes indflydelse på den normale levers funktion langt bedre undersøgt, specielt med henblik på anæstetika (Engstrand & Friberg 1945, Green 1964, Lindner 1964). Generelt hævdes det, at nedsat leverfunktion udøver en ugunstig indflydelse på operativ risiko (Glenn & Hays 1952, Moore 1959, Pattay 1962, Reichmann & Wohlgemut 1964, Capon 1965b, Kozoll, Mittelpunkt & Meyer 1965a, Moyer 1965, Renger & Jehmlich 1966, Jackson et al. 1968). Dunphy (1968) mener endog, at elektiv kirurgi bør undlades hos gamle mennesker med signifikant leverlidelse. Mahorner & Becker (1955) fandt en postoperativ mortalitet på 30,4% hos 46 patienter med cirrhose. Cayer & Sohmer (1955) havde 7 postoperative dødsfald hos 37 patienter med 57 større operationer, medens Lindenmuth & Eisenberg (1963) kun havde 7 dødsfald hos 104 opererede patienter. Yonemoto & Davidson (1956) har offentliggjort 16 herniotomier hos 11 patienter med svær cirrhose og ascites. Der var ingen postoperative dødsfald, og mindst 5 af patienterne overlevede mere end 1 år. Jackson et al. har vist, at 5%-10% af alle patienter med leverlidelse må underkastes en eller anden operation indenfor de 2 sidste år af deres liv, dvs. på et tidspunkt, hvor de er "the least satisfactory surgical risks."

Operativ risiko synes at tiltage med leverlidelsens sværhedsgrad, specielt er nedsættelse af serum-albumin et ugunstigt tegn (Cayer & Sohmer, Davis 1961, Wantz & Payne 1961, Lindenmuth & Eisenberg, Hermann, Rodrigues & McCormack 1966, Zittel & Theisen 1967). Leverlidelser disponerer ikke til postoperative infektioner (May et al. 1966), men måske til anastomoseinsufficiens (Lindenmuth & Eisenberg).

I en artikel om porto-cava-anastomoser anførte Blakemore i 1948: "Our most serious handicap in the beginning was inadequate knowledge upon which to base an intelligent evaluation of the relative operative risk in a given case." Det er desværre stadig tilfældet, ikke bare med hensyn til leverlidelser. Siegel & Williams (1969) har udviklet et computer-baseret system til beregning af operativ risiko hos patienter med cirrhose og portal hypertension.

h. Organiske hjernelidelser

Prevalens af apoplexi er 6,8 per 1.000 gamle i den danske befolkning (Sickness Survey), og incidensen tiltager med stigende alder (Epstein et al., Goldner, Payne, Watson & Parrish 1967). Den årlige incidens er af Dalsgaard-Nielsen (1955) beregnet til 4 per 1.000 individer i alderen 70-74 år.

Dødeligheden ved cerebrale vasculære insulter tiltager med patientens

alder (Newbill 1940, Skinhøj 1955) og med antallet af tidligere tilfælde (Tennent & Harman 1949, David & Heyman 1960). Langtidsprognosen er dårlig (Marquardsen 1969), således fandt Boyle & Reid (1965) en gennemsnitlig overlevelsestid på lidt over 1 år, og Droller (1960) havde mindre end 25% i live efter 5 år. Robinson, Demirel & LeBeau (1968) studerede 843 tilfælde af cerebral thrombose. 23% af patienterne døde indenfor 3 måneder, og af de primært overlevende var kun 40% i live efter 5 år. Den relative overlevelse viste sig aldersuafhængig.

Det er derfor klart, at patienter med cerebralt vasculært insult sjældent indgår i kirurgiske materialer. Således angiver Stephen & Grosscreutz en hyppighed på 2%. Dog havde Wilder & Fishbein 21 tilfælde blandt 207 patienter fyldt 80 år, og Overton (1958) havde 6 tilfælde blandt 43 patienter med fractura colli femoris.

Knapp et al. (1962) har vist, at tidligere cerebro-vaskulært insult disponerer til postoperativt recidiv af insultet, og Dowdy & Waldron mener, at der også er disposition til andre postoperative komplikationer. Schmidt & Kaniak (1960) har peget på den hyppige forekomst af nedsat lungefunktion hos patienter med paralysis agitans. Herudover synes der imidlertid ikke at foreligge kliniske undersøgelser over risiko hos patienter med organisk hjernelidelse. Meget taler dog for Moore's påstand (1959): "brain disease affects metabolism in a less spectacular way, but is often a most critical factor in recovery in the elderly."

i. Sindslidelser

Ifølge Essen-Møller (1956) karakteriseres de ældste aldersklasser ved en tiltagende intellektuel reduktion; men det må præciseres, at stigende alder ikke uundgåeligt er associeret med hverken intellektuel reduktion eller forringet social tilpasning (Hoch-Ligeti 1963). Såvel incidens som prevalens af sindslidelser tiltager med stigende alder (Metropolitan Life Insurance Co. 1957d, Pemberton 1954, Logan & Cushion, Watts, Cawte & Kuenssberg 1964). Gitlitz fandt i 1956 prevalens af sindslidelser på 139,4 per 1.000 mænd og 183,5 per 1.000 kvinder fyldt 65 år i sin stort anlagte undersøgelse over morbiditet og mortalitet blandt beboerne af et hjem for aldrende og svagelige jøder. Nielsen (1962) fandt en 6-måneders prevalens på 28,6 per 1.000 individer over 65 år for svær senil demens og 154,4 for let demens. Monroe fandt demens hos 2,6% af sine 7.941 gamle patienter med medicinske sygdomme, medens Roth & Kay (1962b) går så vidt som til at påstå, at efter 65-års alderen vil 30% frembyde en eller anden form for psykisk forstyrrelse. Ifølge Larsson (1968) er risiko for udvikling af senil demens inden det fyldte 90. år 5,2%.

Roth (1955) inddeler seniets psykoser i affektive forstyrrelser, senil parafreni, arteriosclerotiske psykoser og akutte konfusionstilstande. De affektive forstyrrelser har intet at gøre med de cerebrale degenerationer, man finder i senile og arteriosclerotiske psykoser; men patienterne har ofte alvorlige organiske lidelser (Roth & Kay 1956). Magnussen (1966) skelner mellem de sindslidelser, man også finder hos yngre, og organiske psykoser, der er karakteristiske for seniet. I praksis er det nok væsentligst at skille akutte konfusionstilstande ud fra senil og arteriosclerotisk demens, da førstnævnte ofte er forårsaget eller udløst af milieuskiift (Levin 1952) eller en somatisk sygdom, som kan behandles (Kay & Roth 1955, Flint & Richards 1956, Geill 1958, Bronisch 1962, Lascalea, Rottjer & Cantarovich 1962, Simon & Neal 1962, Krout 1964, Sjögren 1964, Wenzel 1966, Magnussen).

Senil og arteriosclerotisk demens har i sig selv en yderst dårlig prognose, men også de akutte konfusionstilstande medfører overdødelighed (Carmargo & Preston 1945, Himler 1955, Kay, Norris & Post 1956, Whittier & Williams 1956, Kidd 1962, Locke 1962, Larsson 1963, Herbert & Jacobson 1966). Således var 73,4% af Roth's 124 patienter døde indenfor 2 år (1955). Norris har i 1959 vist, at mænd på 71 år og kvinder på 74 med senil demens har en overlevelse som normale individer over 85 år, og at senilt psykotiske patienter indlagt på sygehus har en 3-måneders mortalitet på 49,1% for mænd og 37,3% for kvinder. Det stemmer vel overens med Larsson, Sjögren & Jacobson's påstand om, at patienter med senil demens kun har ca. halvdelen af normalbefolkningens levetid (1963). Det lader til, at prognosen er noget bedre for patienter med normalt elektroencefalogram end for patienter med abnormt (Cahan & Yeager 1966), samt at intens pleje kan medføre væsentlige forbedringer i tilstanden.

Sygehusindlæggelse medfører ofte konfusionstilstande hos gamle mennesker, men kan også udløse varig mental reduktion (Titchener, Zwerling, Gottschalk & Levine 1958). Da konfusionstilstande er behæftede med en høj dødelighed (Aldrich & Mendkoff 1963, Gütgemann 1967), måske betinget af de tilgrundliggende somatiske sygdomme, kan der ligge praktiske konsekvenser i Titchener, Zwerling, Gottschalk, Levine, Culbertson, Cohen & Silver's påvisning af (1956), at disse reaktioner hyppigst optræder hos immobiliserede individer og hos patienter uden kontakt med familie og venner.

I Scott's materiale fandtes demens hos 5,3% af kirurgiske patienter, mens 11,2% af de gamle i Lyndrup & Thieme's materiale var demente og 21,8% reducerede. De fleste kirurgiske materialer omfatter kun opererede gamle mennesker, og da senil demens af de fleste betragtes som absolut kontraindikation for næsten al kirurgi (Schreckenbach 1959, Miller 1965), er sygdommen sædvanligvis sparsomt repræsenteret. Følgelig er det vanskeligt på tilfredsstillende vis at vurdere, hvilken betydning den har for operativ

risiko. Der kan dog ikke være tvivl om, at den forøger risiko i væsentlig grad (Andersen et al. 1965), ligesom den forringer langtidsprognosen (Oltman & Friedman 1953, Johansson 1964a).

Demens disponerer til regulære postoperative psykoser (Atkinson 1957, Scott 1960) og reducerer i udtalt grad mulighederne for postoperativ optræning og revalidering (Staff of the Benjamin Rose Hospital 1960). Kennedy & Bakst's påvisning af (1966), at patientens emotionelle tilstand udøver en direkte indflydelse på morbiditet og mortalitet i hjertekirurgi, har adderet en ny dimension til problematikken om operativ risiko.

j. Diabetes mellitus

Prevalensen af diabetes mellitus tiltager indtil omkring 70-års alderen, hvor diabetikeres overdødelighed begynder at gøre sig gældende (Hanssen 1946, Horstmann 1950, Christensen 1953, Lindhardt 1954, Epstein et al., Logan & Cushion, Mehnert 1966, Lynn, Duncan, Naughton, Brandt, Wulff & Wolf 1967). Derfor falder den årlige risiko for udvikling af diabetes fra 60-70 års alderen (Grönberg, Larsson & Jung 1967). En del tilfælde debuterer dog først efter det fyldte 70. år (Christensen 1953, Joslin & Krall 1959, Eckerström 1960, Jahnke, Breitback & Blank 1962), men er da hyppigt lette (Silver & Oscarsson 1958). Blandt gamle med diabetes er der dobbelt så mange kvinder som mænd (Horstmann, Christensen, Monroe).

En 70-årig diabetikers overlevelse er reduceret til ca. 7 år mod 10-11 år for normalbefolkningen (Metropolitan Life Insurance Co. 1957b, Joslin 1959b). Hirohata, MacMahon & Root's undersøgelse fra Joslin klinikken i Boston (1967) viser dog en noget bedre prognose hos de gamle, idet den relative 10-års overlevelse fra diagnosen var 93,2% for mænd og 86,9% for kvinder i alderen 60-79 år. Bell (1960) analyserede et autopsimateriale på 2.529 diabetikere. Han fandt, at 15% af tilfældene begyndt efter 60 års alderen levede i mere end 10 år. Da undersøgelsen kun bygger på de døde uden oplysning om de endnu overlevende fra samme kohorte, kan tallene ikke tillægges megen vægt. Popp (1965) har anført den grove, men måske alligevel anvendelige tommelfingerregel, at en diabetikers alder er summen af den kronologiske alder og hans diabetes-varighed.

De fleste gamle diabetikere dør af cardio-vasculære sygdomme, og diabetikere med angina pectoris overlever væsentligt dårligere end ikke-diabetikere med angina (Block et al. 1952). Diabetikere med myokardieinfarkt synes ikke at have reduceret 5-års overlevelse i forhold til diabetikere uden infarkt (Partamian & Bradley).

Den aldrende diabetiker frembyder ofte hjerte- og nyrelidelse, hyperten-

sion og underekstremitetsarterioscl  rose (Sevringhaus 1931, Lundbæk 1953, Oakley et al. 1956, Greppi 1959, Bell 1960, Bowers & Lindquist 1962, Spain et al. 1963, Thomsen 1965, Pyke 1968); men der synes også at være en positiv association til adipositas (Lundbæk, Greppi, Joslin 1959a, Marigo, Melani & Prenna 1961), galdesten (Marble 1959a) og prostatahypertrofi (Bourke & Griffin). Forklaringen på nogle af disse korrelationer kan dog meget vel være tilfældigheder betinget af konkurrerende indl  ggelsessandsynligheder (Berkson's fallacy).

Diabetikere udgør 5%-10% af geriatriisk-kirurgiske materialer (Bosch et al., Johnson & Livingstone, Wyant et al. 1956, Stephen & Grosscreutz, Wilder & Fishbein 1961, Glenn 1963, Andersen et al. 1965); men naturligvis en større del af patienter med karlidelser (Dale & Capps 1965). P  f  lende ofte er diabetes ikke tidligere erkendt (Knudtzon 1939, Andersen et al. 1965).

Den diabetiske stofskifteforstyrrelse er efter de flestes opfattelse uden betydning for operativ risiko (Bortz 1949, Shuman 1954, Dunlop & Duncan 1957, Brachmann 1958, Galloway & Shuman 1963, Lempke, King, Kaiser, Judd & Nahrwold 1963, Sauer & Scheibe 1963, Otteman & Stahlgren, Popp 1965, Kerminen, Siltanen & Telivuo 1966). Derimod betinger karlidelsen og den nedsatte infektionsresistens en øget mortalitet og morbiditet (Bortz & Bortz 1955, Ibsen & Poulsen 1961, Duncan & Jenson 1963, Otteman & Stahlgren, Popp 1965, Wheelock & Root 1959). Således anfører såvel Galloway & Shuman 1963 som Committee on Trauma (1964), at diabetes disponerer til sårinfektioner. Det bestrides dog af både Wheelock & Root og May et al. 1966.

k. Adipositas

Adipositasprevalensen tiltager med alder indtil 70-80 års alderen (Stieglitz 1949, Lindberg, Natvig, Rygh & Svendsen 1956, B  e et al., Master, Lasser & Beckmann 1960, Sickness Survey, Ries 1964). Herefter aftager den, muligvis som følge af en adipositas-betinget overdødelighed (Armstrong, Dublin, Wheatley & Marks 1951, Marks 1960). Dog mener Hartroft (1960), at de skadelige virkninger af lettere grader af overvægt måske er overdrevet.

Kr  rup & Schwensen (1951) fandt, at 12,8% af patienterne på en medicinsk afdeling var mindst 10% overvægtige, medens Hollifield & Parson (1959) fandt svær adipositas (20% overvægt eller mere) hos 11% af i øvrigt sunde gamle mænd og hos 15,9% af kvinderne. Ifølge den danske Sickness Survey skulle 22,7% af gamle mænd og 29,5% af kvinderne anse sig selv for overvægtige.

Det er ofte angivet, at overvægt er associeret med øget risiko for udvikling af coronarsclerose (Kagan, Dawber, Kannel & Revotskie 1962, Spain et al. 1963, Chapman & Massey 1964, Kinch, Gittelsohn & Doyle 1964, Möttönen 1969, Shapiro, Weinblatt, Frank & Sager 1969, Simborg 1970) og hypertension (Master, Garfield & Walters 1952, Robinson et al. 1961, Kannel, Brand, Skinner, Dawber & McNamara 1967). Og dog fandt Westlund & Nicolaysen (1966) i en stor og overbevisende prospektiv undersøgelse, at overvægt ikke var associeret med opståen af myokardieinfarkt, omend nok med udvikling af angina pectoris. Det er bemærkelsesværdigt, at adipositas ikke forværrer prognosen hverken ved angina pectoris (Block et al. 1952), hypertension (Bechgaard et al. 1956) eller myokardieinfarkt (Döring & Loddenkemper 1962a, Partamian & Bradley). Den negative korrelation mellem social-økonomisk status og vægt er demonstreret af Goldblatt, Moore & Stunkard (1965).

Adipositas synes at disponere til umbilicalhernie (Mathiesen), nedsat leverfunktion (Westwater & Fainer 1958) samt til appendicitis og cholelithiasis. Sidstnævnte, ofte fremhævede association ("fat flatulent females in the forties") bestrides dog af van der Linden (1961), som mener, den kan være en følge af "selection bias".

Først i de senere år er man blevet opmærksom på de cardiorespiratoriske konsekvenser af ekstrem adipositas. Overvægtige individer har ofte hypoxi og hypercapni (Bedell, Wilson & Seeborn 1958, Kaufman, Ferguson & Cherniack 1959). I de ekstreme grader ses Pickwick-syndromet, dvs. ekstrem overvægt, somnolens, cyanose, periodisk respiration, sekundær polyglobuli, hypoxi og hypercapni, højresidig hjertehypertrofi og insufficiens af højre ventrikel (Berlyne 1956, Götzsche & Posborg Petersen 1958, Boye & Bastrup-Madsen 1959, Pedersen & Torp Petersen 1960, Boye 1965). Alexander (1965) har endog ventileret muligheden for kronisk hjertelidelse ved adipositas som en klinisk, fysiologisk og patologisk veldefineret enhed.

I geronto-kirurgiske materialer forekommer adipositas hos 5%-15% af patienterne, varierende med blandt andet afgrænsningen mod normal vægt (Wyant et al., Scott, Wilder & Fishbein, Guarini & Illiceto, Andersen et al. 1965). Zacho, Larsen & Christiansen (1965) mener, at prevalensen af adipositas blandt patienter med cancer ventriculi er højere, end man kunne vente.

Der er vidtgående enighed om, at overvægt forøger den operative mortalitet (Elman 1952, Adriani 1956, Zeifer & Colp 1957, Hegemann 1959, Kozoll & Meyer 1963, Guarini & Illiceto, Menguy 1965, Ochsner 1967, McIntyre 1968, Miller & Stare 1968). Häger & Hall siger endog: "These results cause us to consider obesity as being the most dangerous risk-factor in surgical operations." Herimod står, at Andersen et al. (1965) fandt en operativ mortalitet på kun 1,7% og en postoperativ morbiditet på 19,3% hos 116 stærkt

overvægtige gamle patienter, som blot ikke havde andre komplicerende sygdomme. Denne risiko er af størrelsesorden som risiko hos yngre, samt hos gamle uden komplicerende lidelser overhovedet. Overvægtige gamle patienter med andre komplicerende lidelser havde derimod høj dødelighed og komplikationsfrekvens. Undersøgelsen konkluderede, at "obesity in itself is of little, if any importance for surgical risk. The poor results of treatment may be explained alone by the accompanying complicating diseases." Dette synspunkt støttes af Pemberton & Manax (1971).

Hyppigheden af postoperative komplikationer angives forøget hos overvægtige. Det gælder således decubitus (Vilain 1960), hernierecidiv (Marsden), respiratoriske komplikationer (Thorén 1954, Wiklander & Norlin, Hamilton 1961, Thomas, Lynch & Merrigan 1966), sidstnævnte bestrides dog af Wightman (1968), sårhelingsforstyrrelser og sårinfektion (Seifert 1936, Wenger 1961, Parhofer & Karnbaum 1963, Committee on Trauma 1964, May et al., Feltis, Hentschel & Mahjoub 1968). Denne opfattelse modsiges dog af Anderson, Borgström & van der Linden's overbevisende eksperiment fra 1967, samt af Cohen et al.

Det angives også, at adipositas disponerer til thrombo-emboliske komplikationer (Henderson 1927, Hartmann 1964, Musca 1967b), men Linder, Schmitz, Encke, Trede & Storch (1967) tillægger dog kun legemsvægten ringe prognostisk betydning.

1. Undervægt og afmagring

Prevalensen af vægt under normalen tiltager med alder (Monroe, Sickness Survey); men det er sjældent muligt at skelne mellem en fysiologisk magerhed og afmagring som følge af sult eller sygdom. Fra et kirurgisk synspunkt er sidstnævnte givetvis af størst betydning, blandt andet fordi den via hypoproteinæmi påvirker sårhelingen i ugunstig retning (Cole 1955).

Chinn (1956) fandt væsentlige primært ernæringsmæssige problemer hos 7% af 500 gamle, langvarigt syge og Scott 119 tilfælde af afmagring i sit materiale af 1.171 opererede gamle mennesker. Allfram har i 1964 peget på den påfaldende hyppige forekomst af afmagring blandt kvinder med fractura colli femoris. Dannert, Holm, Lundh & Löfström (1967) anfører, at ved omkring 6% af alle laparotomier er det væsentligste postoperative problem betinget af patientens dårlige ernæringsstilstand.

Operativ mortalitet er forøget ved afmagring (Hansen et al. 1946, Kozoll & Meyer 1963, Andersen et al. 1965, Claes & Pettersson, Haxhe 1965b); men hverken afmagring eller underernæring er kontraindikation for selv store operationer (Hegeman). "In a normal or obese patient, the loss of 10 to 25

per cent of starting body weight is largely due to loss of fat; surgical status is improved if anything and avitaminosis is rare." (Moore 1957). Gottlieb (1946) fandt da også, at japanske krigsfanger ikke frembød speciel operativ risiko.

Underernæring disponerer til sårruptur (Marsh et al. 1954) og sårinfectioner (Committee on Trauma); men som præciseret af Klug & McPherson ses en øget frekvens af postoperative komplikationer først ved de sværeste grader af emaciation, dvs. en vægt 30% eller mere under normalen.

m. Hæmoglobinkoncentration og blodvolumen

Anæmi må ikke betragtes som noget fysiologisk aldersfænomen (Orchard 1955); men prevalensen tiltager med alder (Logan & Cushion), hvorfor Sunderman & Boerner (1949) fandt lavere normalværdier for hæmoglobinkoncentrationen hos gamle end hos unge. Vellar (1967) fandt lav hæmoglobin og subnormal "mean corpuscular hemoglobin content" relativt hyppigt hos gamle fyldt 65 år. Den sandsynligste forklaring er utilstrækkeligt jernindhold i kosten. Anæmi-prevalensen er 1,5% hos i øvrigt sunde norske mænd og 0,5% hos kvinder i alderen 60-69 år (Natvig 1963). I fravær af tilforladelige longitudinelle undersøgelser må det forblive et filosofisk spørgsmål, om hæmoglobinkoncentrationen virkelig falder med stigende alder, eller om fundene alene kan forklares ved stigende prevalens af anæmi.

Spørgsmålet om relationen mellem blodvolumen og alder er stadig om-diskuteret. Cohn & Shock (1949), Schmidt, Iob, Flotte, Hodgson & McMath (1956) og Smith (1958) mener således ikke, at blodvolumen ændres signifi-kant med alder, hvorimod Beling, Bosch & Carter (1952), Lorhan (1955), Ro-berts, DeCosse & Randall (1956), Kirchner (1961) og Waltemath & Harkness (1963) alle finder blodvolumen nedsat hos gamle. Andre, således Shock (1956) og Vasli (1962) finder, at blodvolumen per kilo legemsvægt kun er reduceret hos gamle mennesker i dårlig almentilstand, et synspunkt som deles af Bar-bour (1957). Guth & Zorn (1957) har vist, at volumenreduktion kan foreligge på trods af normal hæmoglobinkoncentration, erythrocyttal og serum-prote-in. Peden, Maxwell, Ohin & Moyer (1960) angiver, at kachektiske patienter med cancer, kroniske infektioner, lever- eller nyrelidelser, men uden blød-ning har samme blodvolumen som magre, normale individer.

I sygehuspopulationer er anæmi-prevalensen naturligvis noget højere end i normalpopulationen, således 6,4% blandt Evans, Pathy, Sanerkin & Deeble's 2.700 geriatiske patienter (1968). Blødnings- og jernmangelanæmi er de hyppigst forekommende typer (Lawson 1960, Cooper, Hieber & Chapman 1967). I kirurgiske materialer forekommer anæmi hos 5%-25% af de gamle (Corssen

1955, Wyant et al., Stephen & Grosscreutz, Scott 1961, Wilder & Fishbein, Allen 1962, Allen & Metcalf 1965, Andersen et al. 1965).

Selv om der kun foreligger få undersøgelser, ser det ud til, at anæmi betinger en forøget postoperativ mortalitet (Hansen et al. 1946, Claes- & Pettersson, Kozoll, Mittelpunkt & Meyer 1965a, Meur-Terfve 1965) og disponerer til thromboemboliske komplikationer (Farmer & Smithwick, Loewe et al. 1950). Sandblom (1944) og senere Bains, Crawford & Ketcham (1966) har vist, at anæmi nedsætter sår's styrke. Svarende hertil mener DeVito, at anæmi disponerer til forsinket heling. Men allerede Abel i 1898 og siden Alexander & Prudden samt May et al. har udtalt tvivl om anæmiens indflydelse på frekvensen af postoperative sårkomplikationer. Gilbertson & Boulton (1967) hævder, at risiko ved anæstesi er forøget i proportion med anæmiens grad; men man savner dokumentation for denne påstand. Lunn & Elwood (1970) fandt korrelation mellem anæmiens grad og den postoperative dødelighed, men præciserer selv, at den sandsynligste forklaring herpå er, at den præoperative hæmoglobin reflekterer den underliggende sygdoms sværhedsgrad. En kontrolleret undersøgelse er stærkt påkrævet.

Påfaldende nok synes der ikke at foreligge undersøgelser over operativ risiko hos patienter med nedsat blodvolumen. van der Slikke (1957) har i en stor og overbevisende undersøgelse vist, at blodvolumen er nedsat hos gamle mennesker. Det må dog ikke betragtes som noget patologisk fænomen, og er i alle tilfælde uden indflydelse på operativ risiko. Der kan dog næppe være tvivl om, at de sygdomsbetingede blodvolumenreduktioner medførende hypovolæmisk shock forringer mulighederne for et gunstigt udfald af operation. Værdien af præoperativ transfusion hos gamle mennesker er også omdiskuteret. Shock eller en lav hæmoglobinværdi kan naturligvis hæves herved; men det samlede blodvolumen øges kun svarende til den tilførte mængde erythrocytter (Andersen 1960).

Framingham undersøgelsen viste, at risiko for udvikling af hypertension hos normotensive stiger med hæmoglobinkoncentrationen (McKee, Kannel & McNamara 1967). Da hypertensive hjerte-, nyre- og hjernelidelser er forbundne med øget operativ risiko, skulle der teoretisk set være mulighed for, at anæmi var negativt korreleret til operativ risiko. Det er dog aldrig vist.

Også muligheden for negativ korrelation mellem anæmi og thromboemboliske komplikationer er ventileret, men tilsyneladende aldrig talmæssigt dokumenteret.

n. Forstyrrelser i væske-elektrolytbalancen

Mængden af udveksleligt kalium i organismen aftager med stigende alder

(Sagild 1956). Samtidig ses en relativ nedgang i det samlede legemsvand og i det intracellulære vand med en relativ stigning i mængden af faste bestanddele, væsentligst fedt (Parker, Olesen, McMurrey & Friis-Hansen 1958, Beal 1959). Organismens syre-base-regulation fungerer tilstrækkeligt godt højt op i seniet (Shock 1956), hvorimod den fysiologiske regulation af væske- og elektrolytstofskiftet generelt fungerer med en lavere sikkerhedsmargin. Afvigelserne fra forholdene hos unge er dog som helhed rent kvantitative og relativt ubetydelige (Roberts et al., Patrassi, Ruol, Menozzi & Forlanello 1963). Solomon, Goldstein & Frenkiel (1965) hævder, at gamle mennesker tåler store udslag i elektrolytkoncentrationerne uden skade. De bygger denne påstand på et materiale af 14 gamle reconvalesenter efter et cerebro-vasculært insult. Synspunktet deles næppe af mange kirurger.

I en gruppe ældre kirurgiske patienter fandt Meissner (1954) forstyrrelser i vandstofskiftet hos 36%, i mineralstofskiftet hos 24% og i syre-basestofskiftet hos 11%. Efter en meget omfattende litteraturgennemgang konkluderede Haxhe (1965c), at der kun forelå yderst få undersøgelser, som tillod vurdering af væske-elektrolytforstyrrelsernes indflydelse på operativ risiko. Der kunne dog ikke være tvivl om, at denne indflydelse var skadelig. Svarende hertil fandt Andersen et al. (1965) en generel forøgelse af såvel mortalitet som morbiditet postoperativt hos gamle mennesker med væske-elektrolytforstyrrelser, medens Kozoll et al. (1965a) i en undersøgelse over stenoserende ulcus pepticum fandt, at forstyrrelser i kaliumstofskiftet var associeret med en forøget risiko. Hamburger angiver, at væske-elektrolytforstyrrelser disponerer til postoperativ nyreinsufficiens og anuri.

o. Proteinmangel

Det anføres ofte, at gamle mennesker skulle leve på en dårlig og utilstrækkelig kost. Proteinmangel skulle derfor være almindelig. Hittidige undersøgelser viser dog, at de gamle som helhed får sufficient ernæring (Andersen & Manniche 1960, Brin, Dibble, Peel, McMullen, Bourquin & Chen 1965).

Proteinmangel kan medføre anæmi, nedsat cirkulerende serum-protein, nedsat sårheling, øget disposition til infektion samt tendens til acidose, thrombose-emboli, hypotension og hypovolæmi (Zintel 1955). De hittidige kliniske undersøgelser har dog mest beskæftiget sig med proteinmangels skadelige indflydelse på sårhelingen (Sandblom 1944, Cole 1955, DeVito) med heraf følgende tendens til sårruptur (Thompson, Ravdin & Frank 1938, Hartzell, Winfield & Irvin 1941, Localio, Chassin & Hinton 1948, Whitaker &

Lamb, Schuman & Nitzsche 1964, Alexander & Prudden). Ene af alle mener dog Syversen (1967), at hypoproteinæmi ikke spiller nogen rolle for opståen af sårruptur.

p. Komplicerende lidelser i almindelighed

"Have you not a moist eye? a dry hand? a yellow cheek? a white beard? a decreasing leg? an increasing belly? is not your voice broken? your wind short? your chin double? your wit single? and every part about you blasted with antiquity? And will you yet call yourself young?" (Shakespeare: Henry IV). Som anført tiltager prevalensen af en lang række sygelige tilstande med stigende alder (cfr. også Collins, Lehmann & Trantham 1955, Mariotti & Vallecorsi 1962), hvorfor et stadigt mindre antal vil være helt uden komplicerende lidelser (Stewart & Hamilton, Dyssel 1963).

I geriatrisk-kirurgiske materialer har kun 20%-35% af de gamle mennesker ingen komplicerende lidelser (Parsons & Purks, Arnholdt 1955, Corsen 1955, Ignatius & Madding, Budtz-Olsen & Pahl, Stewart & Hamilton, Olson 1960, Mayo & Johnson, Lyndrup & Thieme 1963, Robins & Middleton 1964, Otteman & Stahlgren, Behnke 1963, Andersen et al. 1965, Aldrete, Davis & Hingson 1967). Karl & Glenn (1955) sætter dog tallet så lavt som 6% og Wellington & Lynn (1966) så højt som 70%. Blandt opererede gamle med kirurgiske lidelser er tallet endnu lavere.

Det er på overbevisende måde dokumenteret, at såvel postoperativ dødelighed som morbiditet er højere hos patienter med komplicerende lidelser end hos patienter uden. Det gælder såvel almenkirurgiske materialer som materialer dækkende enkelte kirurgiske sygdomme (Mann 1949, Potter et al. 1952, Stewart, Cosgriff & Gray 1956, Budtz-Olsen & Pahl, Firme et al. 1959, Coghill & Willockx, Rogers 1960, Manpel et al. 1961, Scott 1961, Stahlgren 1961, Lacombe 1962, Stahl 1963, Claes & Pettersson, Guiney et al. 1966, Cogbill 1967, Feltis 1967, Warren & Kihn). Andersen et al. (1965) har endog vist, at antallet af komplicerende lidelser kan bruges som et groft mål for risiko, idet hver ny komplicerende lidelse øgede risiko med en faktor på ca. 4. Eller sagt på en anden måde: hver ny lidelse forøger den "biologiske alder" med omkring 10 år. Kun få undersøgere har været ude af stand til at vise sammenhæng mellem risiko og komplicerende lidelser (Gilchrist & dePeyster 1956, Becker 1957, Wilkins & Knight).

Sammenhængen mellem operativ risiko og komplicerende lidelser kommer også til udtryk i stigende risiko med stigende placering i American Society of Anesthesiology's klassifikation af "physical status" (Corssen 1955, Saklad 1955, Gordh 1950, Dripps et al. 1961, Arkins et al. 1964, Lorhan et al. 1964, Lorhan 1967, Moses 1969).

q. Maligne og benigne lidelser

Da incidens og prevalens af de fleste cancerformer tiltager med alder, har maligne lidelser en væsentlig kvantitativ betydning i den geriatriske kirurgi. Men betydningen er også kvalitativ, idet de frembyder større operativ risiko end benigne lidelser (Parsons & Purks 1949, Kourias 1955, Parsons et al. 1956, Celio & Plenk, Salembier 1957, Fabris, Tasca & Millini 1958, Carden 1966, dePeyster & Gilchrist 1961). Tillige synes palliative og explorative indgreb for maligne lidelser at frembyde højere risiko end kurative (Clagett 1943, Anglem & Bradford 1954, Becker 1957, Lill 1957a, Chieppa 1958, Fabris et al., Isermann 1959, Huber 1966, Mitty 1966). Hertil kommer yderligere, at palliative indgreb udføres relativt hyppigere hos gamle end hos yngre (Seiro & Turunen), enten fordi de gamle kommer senere til behandling, eller fordi der hyppigere foreligger en relativ kontraindikation.

r. Sygdommenes sværhedsgrad og lokalisation

Det er i de forudgående afsnit af dette kapitel flere gange anført, at sygdommens sværhedsgrad spiller en væsentlig rolle for operativ risiko. Det gælder således akut appendicit, ileus, akut cholecystitis, cancer ventriculi, cancer coli og cancer recti. Hertil kommer så, at også rent anatomiske forhold måske spiller en rolle. Det er i alle tilfælde en mulig forklaring på, at operativ dødelighed er højere ved ulcus ventriculi end ved ulcus duodeni (Noordijk 1953, Coghill & Willocx, Kozoll & Meyer 1960, Haubrich 1963, MacKay 1966). Det gælder også cancer oesophagi, hvor letaliteten er lavere for tumorer lokaliserede i nedre trediedel end for højere siddende tumorer (Moyer 1965), samt ved sutur af perforeret ulcus, hvor de duodenale frembyder lavere letalitet end de gastriske. Derimod synes blødende ulcus ikke at frembyde tilsvarende anatomisk variation i dødelighed (van Geertruyden 1965).

s. Akutte komplicerende sygdomme

Den hidtidige gennemgang af de komplicerende lidelsers betydning for operativ risiko har næsten udelukkende beskæftiget sig med kroniske sygdomme. Det betyder imidlertid ikke, at akutte sygdomme ikke også er af betydning som risikofaktorer. Hidtil synes de blot kun studeret af Cogbill. Forklaringen er formentlig, at tilstande som pneumoni, hepatitis, endocarditis, meningitis etc. trods relativt høj incidens er kortvarige, således at prevalensen er lav. Sandsynligheden for, at de optræder simultant med en opera-

tionskrævende sygdom er da lav. Yderligere vil de normalt kun kræve en kortere udskydning af den planlagte operation. De er derfor kvantitativt uden egentlig betydning for operativ risiko.

4. ANDRE RISIKOFAKTORER

a. Akut eller elektiv operation

Akutte indgreb udføres relativt hyppigere hos gamle end hos unge (Debenham & Davis, Limbosch 1955a, Stahl 1963, Wallace et al. 1964, Andersen et al. 1965). Dette forhold er af væsentlig betydning for den postoperative mortalitet og morbiditet i geriatriisk kirurgi, da de akutte operationer er behæftede med langt højere risiko end de elektive. Det er vist såvel i almenkirurgiske materialer (Hay 1940, Carp 1951 og 1954, Plotegher 1951, Haug & Dale 1952, Meissner 1954, Kourias 1955, Celio & Plenk 1957, Chieppa 1958, Prosser 1958, Vach 1958, Isermann 1959, Pastori 1959, Viikari & Vaalasti 1959, Parsons 1960, Proscia & Degrandi, Moritsch 1960, Dorsey & Smucker, Lacquet 1964, Martinelli, Teatini & Carratu 1964, Meunier 1964, Andersen et al. 1965, Aubry, Denis, Keéri-Szanto & Parent 1965, Bonus & Dorsey 1965, Hormozi & Mahringer 1965, Mitty & Echemendia 1965, Monsaingeon, Florent & Gruner 1965, Rudler & Rohner 1967) som i materialer omfattende enkelte kirurgiske sygdomme, således hernier (Strenger 1949, Hess 1955, Carrozzini & Marcucci, Mini, Franchini & Chieppa 1959, Vaugh et al. 1959, Kunz, Domanig & Howanietz 1962, Williams & Hale), ventrikelkirurgi (Gardner & Baronofsky 1959, Palumbo & Sharpe 1965, Brooks & Eraklis) og galdesten (Fisher & White 1951, Meagher & Cambell, Bartlett, Quinby & Donaldson 1956, Saegesser 1957, Edlund & Olsson 1958, Herron et al. 1960, Lorhan et al. 1964, Ibach, Hume & Erb 1968). Også postoperative cardiale komplikationer (Christiansen 1965) og sårinfektioner (Feltis 1967) er hyppigst efter akutte indgreb.

Sammenligninger byggende på almenkirurgiske materialer er dog af begrænset værdi, da forskellene kan være betinget af forskellige kirurgiske lidelser og forskellige patientkategorier; men relationen er vanskelig at komme uden om ved sygdomme som hernier, ulcus pepticum og galdesten, hvor man har valget mellem enten tidlig elektiv operation eller muligheden for senere akut operation på vital indikation. Da sidstnævnte medfører højest postoperativ dødelighed og morbiditet, og da disse sygdomme hos gamle meget hyppigt bliver komplicerede, findes her et af de vægtigste argumenter for elektiv kirurgi hos selv meget gamle mennesker.

b. Operationens omfang

Det er lidet overraskende, at operationens størrelse og omfang er af betydning for operativ risiko. Det er vist såvel ved analyser baseret på almenkirurgiske materialer (Garcia et al. 1952, Foght-Nielsen 1955, Limbosch 1956, Isermann 1959, Prickman & Whitcomb, Andersen et al. 1965) som ved analyser over specielle kirurgiske sygdomme (Quigley 1939, Smith et al. 1955, Wheelock & Root 1959, Ziffren 1960, Berg & Robbins 1961, Mlczoch 1961, Lempke et al. 1963, Dale & Jacobs, Foster et al. 1964, Thompson, Delbanco & McAllister 1965, Moreaux & Dufour, Bergerhof 1967). Dog er selv de mindste operationer ikke uden risiko (Claudio, Caporale & Laraia 1966, Williams & Pratt 1966, Arnoldi & Lindahl 1967).

Operationens størrelse influerer også på frekvensen af postoperative cardio-respiratoriske komplikationer (Hannigan et al. 1951) samt på den postoperative lever- og nyrefunktion (Engstrand & Friberg, Rush, Fishbein & Wilder 1965). Derimod synes incidensen af lungeemboli uafhængig heraf (Alieff 1966).

Det er dog vanskeligt at udtrykke en operations størrelse og omfang i tal, fordi der i dette noget uklare begreb indgår en lang række variable. For at komme uden om dette problem har Small & Witt (1965) opstillet et pointsystem til beregning af en given operations størrelse og omfang. Det bygger på 12 kriterier omfattende blandt andet mortalitet, omfang af dissektion, patientens tilstand, operationens varighed, antallet af assistenter etc. Hvert kriterium giver fra 1 til 5 points, og operationens størrelse er da den aritmetiske sum af alle disse tal. Arbitrært er store operationer afgrænset fra små ved værdien 25, hvilket vil sige, at såvel appendektomier (35 points) som herniotomier (32) points klassificeres som store operationer, et synspunkt de færreste kirurger vil tilslutte sig. Hertil kommer, at inddelingen ikke bygger på noget talmateriale, men blot på litteraturens angivelser. Værst er dog, at den postoperative mortalitet indgår som uafhængigt variabel i beregningen, hvorfor systemet er uanvendeligt til analyse af den eventuelle sammenhæng mellem en operations omfang og den postoperative mortalitet.

Andersen et al. (1965) anvendte en simpel, men også arbitrær inddeling af operationerne i 3 sværhedsgrader efter kriterier foreslået og anvendt af Foght-Nielsen (1955) og Faber (1957). Herved kunne de demonstrere stigende mortalitet og morbiditet med stigende sværhedsgrad. Det er dog vanskeligt at undgå cirkel-slutninger, fordi dødeligheden let kommer til at indgå i såvel inddeling som anvendelsesområde.

Moyer & Key (1956) samt Moyer (1965) har imidlertid præciseret, "that the time requisite for physiologic recovery is more important than the ana-

tomic magnitude of the procedure in determining the relative capacity of an aged individual to live after an operation." Desværre giver forfatterne ingen anvisning på, hvordan man måler "the time requisite for physiologic recovery".

c. Operationens varighed

Spørgsmålet om den eventuelle sammenhæng mellem operativ risiko og varigheden af anæstesi og operation er stadig omdiskuteret. Således hævder en lang række forskere, at risiko bliver større jo længere operationen varer (Lawrence 1939 og 1945, Haagensen & Stout 1942, Garcia et al., Saklad 1955, DeKornfeld et al., Nachlas et al., Arkins et al. 1964, Lorhan et al. 1964, Lorhan & Shelby, Skinner & Pearce, Schreiber et al. 1965, Claes et al., Bombart & Ramadier, Wilson, Strother & Allen 1967, Little 1968). Herimod står imidlertid Morrison (1948), Etsten, Weaver, Li & Friedman (1954), Gordh (1950), Kozoll & Meyer (1962), Aubry et al., Kozoll et al. (1965b), Alieff (1966) og Cogbill (1967), der i det mindste ikke kunne påvise nogen signifikant sammenhæng. Hvilket naturligvis ikke udelukker, at den er der alligevel.

Der er også fundet korrelation mellem operationens varighed og frekvensen af postoperative komplikationer i al almindelighed (Corssen 1955, Ziffren 1960, Arkins et al.), respiratoriske komplikationer (Rovenstine & Taylor, Taylor et al. 1937, Harris 1942, Dripps & Deming, Saklad 1955, Török & Hegyi 1964), hvilket dog bestrides af Kristoffersen (1967) og Wightman (1968), sårinfektioner (Lidwell 1961, Committee on Trauma, DeVito) omend det bestrides af Maitland (1965), samt cardiale komplikationer og postoperative elektrokardiografiske forandringer (Chamberlain & Edmonds-Seal, Christiansen 1965, Rosen, Mushin, Kilpatrick, Campbell, Davies & Harrison 1966).

Uanset om der virkelig foreligger en sammenhæng eller ej, må man dog gøre sig klart, at den kun er anvendelig til forudsigelse af risiko. Man må ikke lade sig forlede til at tro, at den enkelte kirurg kan reducere mortalitet og morbiditet ved at operere hurtigere (Goldstein & Keats 1970). Man opnår næppe meget ved tidsgevinst på bekostning af brutal teknik (Nissen 1958). Olson & Moore (1968) giver denne klare fremstilling af problemet: "Meticulous technique is still important, but technical speed at the operating table is no substitute for systematic preoperative evaluation and correction of as many pathologic defects as the urgency of the surgical problem will permit."

d. Forsinkelse i behandlingen

Forsinkelse i institution af definitiv operativ behandling medfører en ofte væsentlig forøgelse af operativ risiko; uanset om forsinkelsen skyldes patienten selv, indlæggende læge eller hospital. Det er universelt accepteret for så vidt angår maligne tumores, selv om der ikke overalt og altid findes nogen klar og entydig relation mellem prognose og forsinkelse i behandling. Forsinkelser øver imidlertid også en ugunstig indflydelse på operativ risiko ved benigne sygdomme. Det er vist for så vidt angår perforeret ulcus pepticum (Bager 1929, Mage & Payson, Blomquist & Fock, Höyer 1957, Firme et al. 1959, Rogers 1960, Kozoll & Meyer 1961 og 1962, Haubrich 1963, MacKay 1966, Reimers 1967), fractura colli femoris (Fischer et al. 1959, Bombart & Ramadier) ileus (Kock 1944, Wangenstein 1949, Drugas & Schiff, Troell 1954, Becker 1955, Bollinger & Nabers) og akut appendicit (Collins 1948, van Geertruyden).

e. Diagnostiske og terapeutiske fejl

Såvel postoperative komplikationer som dødsfald kan indtræffe som følge af fejl i diagnose, indikation og behandling. Efter foreliggende undersøgelser at dømme er denne risiko ikke uvæsentlig (Stanley-Brown, Eagle & Zintel 1962). Beecher & Todd (1954) analyserede 7.977 dødsfald på 599.548 anæstesier. De fandt herved, at 6.325 dødsfald skyldtes den kirurgiske sygdom, medens 224 var sikre anæstesi-dødsfald og 1.428 skyldtes fejl i diagnose, indikation og behandling. Beregnet per 100.000 individer i befolkningen betyder det, at 2,9 personer årligt vil dø som følge af diagnostiske fejl, 5,6 på grund af fejlskøn, 9,6 på grund af fejl i teknik og behandling og 3,3 på grund af anæstesi (Beecher 1955). I alt vil 21,5 individer per 100.000 dø årligt som følge af fejl. Det er næsten lige så mange, som dør af biluheld (24,9 per 100.000) og flere end der dør af diabetes mellitus (16,2), levercirrhose (10,2), suicidium (10,3) og ulcus pepticum (5,8). Ved en analog, omend mindre undersøgelse fandt Hegemann (1959), at 93% af dødsfaldene skyldtes den kirurgiske grundlidelse, 5% kirurgen og 2% anæstesiologen. Han præciserer dog helt rigtigt: "Diese 'Fehler' sind keine 'Schuld', sie sind sicher nicht von einem Richter zu ahnen, sondern stellen Grenzen personeller und institutioneller Leistungsfähigkeit dar." Schapira, Kepes & Hurwitt (1960) har analyseret 200 dødsfald på operationsstuen og indenfor de første 24 timer postoperativt. Heraf var 51 kirurgiske fejl og 18 anæstesidødsfald.

Det lader til, at letalt forløbende fejl forekommer særligt hyppigt hos

gamle patienter. Således fandt Mithoefer & Mithoefer (1954), at 6 af 20 postoperative dødsfald blandt 240 opererede gamle skyldtes fejl, medens Stahlgren (1961) ved en lignende undersøgelse skønnede, at 7 af 17 dødsfald skyldtes fejl. Forklaringen på disse overraskende høje frekvenser kan være, at gamle mennesker dårligere tolererer "misdirected therapy" Mere sandsynligt er dog, som fremført af Howell (1966), at gamle hyppigt har flere simultane sygdomme ("multiple pathology"), hyppigt vildledende symptomer, samt at mental konfusion kan være hovedsymptomet ved en række rent somatiske sygdomme. Ved gennemgang af 40 autopsier på 80-årige har Howell (1965) vist, at 18 havde frembudt vildledende symptomer.

Anæstesi er også en risikofaktor, vistnok uafhængig af den kirurgiske intervention. I alle tilfælde har Swank & Smedal (1948) vist, at atelektase kan opstå ved narkose, uden at der har været tale om noget operativt indgreb. Anæstesidødsfald forekommer med en hyppighed på 0,1%-0,02% (Beecher & Todd, Hegemann 1959, Landelius & Vinnars 1961), tiltagende med patientens alder (Beecher & Todd, Phillips et al. 1960, Dripps et al. 1961, Rashad, Goldman, Graff, Benson & Kelley 1965). Således fandt Edwards, Morton, Pask & Wylie (1956), at 17,5% af 584 anæstesi-associerede dødsfald forekom hos patienter over 70 år. Hyppigste årsag ved regurgitation og opkastning (Morton 1952). Risiko herfor er størst ved abdominale indgreb (Lautner 1954). Påfaldende er dog, at anæstesidødsfald er uafhængige af patientens klassifikation efter operativ risiko (Memery 1965). De fleste dødsfald synes retrospektivt at være undgåelige (Harrison 1968).

Anæstesi bør derfor betragtes som en selvstændig risikofaktor; men kun få gør det (Danielsen & Converse 1959, Moyer 1965, Petersen 1966). Betydningen er dog meget vanskelig at vurdere, da anæstesiform vælges og tilrettelægges efter patientens tilstand. Musca fandt således højere mortalitet ved lokal end ved generel anæstesi; men dette umiddelbart overraskende fund kunne tvangsfrit forklares ved, at patienter i særlig dårlig tilstand fortrinsvis blev opereret i lokal anæstesi. Noget lignende er tilfældet med cyclopropan (Moses 1969). Minuck (1967) mener, at postoperative dødsfald væsentligst skyldes komplicerende sygdomme, medens operation og anæstesi bærer ansvaret for de fleste peroperative dødsfald.

Der er næppe tvivl om, at teknisk kunnen hos kirurg og anæstetist er af væsentlig betydning for operativ risiko (Moyer & Key, Goldstein & Keats). Det understøttes af såvel "The National Halothane Study" (Bunker, Forrest, Mosteller & Vandam 1969) som af problematikken omkring "the occasional open-heart surgeon" (Hotchkiss 1960, Eiseman & Spencer 1965).

f. Sækulære tendenser

Et moment, som de fleste undersøgelser over operativ risiko undlader at tage i betragtning, er det væsentlige fald i operativ mortalitet og morbiditet, man har observeret i dette århundrede såvel i almenkirurgiske materialer (Hedri 1955, Kourias 1955, Brocks 1956, Meyer-Burgdorff 1956, Stenberg 1959, Morton 1962, Nissen 1962, Andersen et al. 1965) som i materialer omfattende bestemte kirurgiske sygdomme (Malmros 1942, Glenn & Hays 1952, Anglem & Bradford, Albrecht 1957, Zeifer & Colp, Turner, Dearing & Judd 1958, Römcke et al. 1959, Andersen et al. 1960, Papaioannou 1962, Engsig-Karup 1963, Renck 1965, Weitz 1965, Carden 1966). Faldet kan henføres til almindelige lægevidenskabelige og samfundsmæssige fremskridt. Processen er diskontinuert, og bestemte fremskridt kommer oftest kun begrænsede patientkategorier til gode; men den hidfører alligevel et forstyrrende moment ved analyse af risikofaktorerne betydning (Goldstein & Keats).

g. Kår og milieu

Sygdom og behandling er ikke ene om at determinere en operations udfald og dermed operativ risiko. Patientens kår og milieu i videste forstand spiller også en rolle. Således er det ved flere amerikanske undersøgelser vist, at risiko er højere blandt "ward patients" end blandt "private patients" (Haug & Dale 1952, dePeyster & Gilchrist 1961, Stafford et al. 1967). Den er også højere hos invalider, plejepatienter og personer, der har været sengeliggende op mod indlæggelsen, end hos aktive individer (Moritsch 1955, Reno & Burlington 1958, Stephens & Schenk 1959). Race er også blevet tillagt betydning som risikofaktor. Således fandt såvel Parsons & Williams (1950) som Poe (1953), at negre uanset alder havde højere postoperativ mortalitet end hvide. De viste dog samtidig, at denne forskel kunne forklares ved, at negrene frembød mere fremskredne kirurgiske sygdomme.

Alt i alt har forhold som race, geografi, milieu, beskæftigelse, bolig, ernæring, økonomi, sociale kår og ægteskabelig status imidlertid tiltrukket sig påfaldende ringe opmærksomhed som risikofaktorer trods den indflydelse, de har på populationens generelle morbiditet og mortalitet (Spiegelman 1958, Lipworth, Abelin & Conwell 1970, Sigurjonsson 1971, Kahn et al. 1971). Man behøver kun henvise til de geografisk-racemæssige forskelle i dødelighed af coronarsclerose og cerebro-vasculære insulter (Kallner & Groen 1968).

Moses & Mosteller (1968) har fundet forskelle mellem forskellige hospi-

taler med hensyn til postoperativ dødelighed, som var uforklarlige ud fra registrerede forskelle i patientmaterialer. De kan være betinget af forskelle med hensyn til afdelingernes kvalitet; men lige så sandsynligt er, at de skyldes forskelle i de populationer, hvorfra patientmaterialerne rekrutteres.

h. Andre risikofaktorer

Fremtidig forskning vil formentlig afsløre endnu flere faktorer af betydning for operativ risiko. Således har thyreoidea-hypofyse-binyresygdomme, reumatiske lidelser, kollagenoser, koagulopathier og alkoholisme (Lowenfels, Rohman & Shibutani 1970) kun været genstand for yderst sporadisk opmærksomhed endnu. Et andet område, som også vil få tiltagende betydning, er risiko hos patienter i behandling med potente farmaka som steroider, diuretica, cytostatica, antihypertensive midler og psykofarmaka. Til dato er litteraturen om disse emner yderst sparsom (Randell 1962, Dingle 1966, Breslin & Swinton 1970), og specielt er emnet ikke belyst for den geriatriiske kirurgis vedkommende. Risiko er højest hos patienter med flere operationer indenfor et kortere tidsrum (Moses 1969); men det er næppe overraskende, og det kan ikke uden videre medføre praktiske konsekvenser.

5. AFSLUTNING

Det er efter gennemgang af litteraturen klart, at operativ risiko hverken kan forklares ved tilfældigheder eller ved en eller nogle få variable. Flere hundrede forskellige forhold ved patient, sygdom og behandling er eller kan være associeret med en øget risiko. Kirurger kan genkende mange af de særligt risikable situationer; men de talrige undersøgelser over emnet mangler endnu at give svar på to væsentlige spørgsmål: hvorledes beregner man risiko i den konkrete situation? og hvordan er årsagssammenhængen mellem risikofaktor og risiko? Kausaliteten er klar, når en patient med hæmorrhagisk diatthese dør postoperativt af forblødning; men udvikling af postoperative myokardieinfarkter hænger ikke blot sammen med coronarsclerose, men også med hypotension, anoxi, hypovolæmi, hypercapni, elektrolytforstyrrelser og meget andet. Og hvert af disse forhold kan igen udløses af mange forskellige mekanismer.

Jeg tror ikke, hverken klinisk eller eksperimentel forskning vil kunne analysere årsagssammenhængen til bunds, før man kan beregne risiko i konkrete situationer og dermed på forhånd identificere de patienter, man skal studere. Og det er ikke muligt på basis af nogen af de hidtil publicerede undersøgelser,

fordi de mange risikofaktorer er stærkt indbyrdes korrelerede. Man ved, at risiko er forhøjet ved akut operation for cancer coli med ileus hos en aldrende og overvægtig diabetiker med arteriosclerotisk hjertelidelse. Alle de 7 nævnte forhold er nemlig efter litteraturen associerede med øget mortalitet. Men man ved ikke, om denne risiko er forårsaget af en, to, flere eller måske alle de nævnte forhold. Selv om vi har en vis, omend begrænset viden om betydningen af hver enkelt, ved vi så godt som intet om, hvordan effekten af de enkelte forhold kombineres i den konkrete situation, om det er additivt, subtraktivt, multiplikativt, logaritmisk eller på en helt ukendt måde. Værre endnu bliver det, hvis patienten også har risiko-reducerende faktorer som f. eks. gode sociale kår, sportstræning eller lignende.

En fejlagtigt oversimplificeret problemstilling er dog ikke eneste grund til, at den hidtidige forskning har været ude af stand til at løse problemerne omkring forudsigelse af operativ risiko. Nogle af vanskelighederne skyldes manglende fortrolighed med statistik. Tilfældighedernes spil gør, at nogle forskere altid vil finde overraskende eller afvigende resultater, uanset tingenes virkelige tilstand. Hvor den enkelte forsker undersøger 100 forskellige formodede risikofaktorer med et 5%'s signifikansniveau og hvor 100 forskellige forskere undersøger samme faktor, vil omkring 5 af undersøgelserne vise, at en risikofaktor har signifikant betydning, selv om den ikke har det i virkeligheden. Såfremt alle undersøgelserne publiceres, og såfremt de bliver læst af alle, kan man med tilfældighedernes spil in mente se bort fra disse overraskende udfald. Men det har vist sig, at undersøgelser med overraskende eller "signifikante" udfald har langt større chance for publikation end undersøgelser, som ikke finder noget overraskende. Medens de 5 undersøgelser således alle vil blive publiceret, vil kun en mindre del af de resterende blive det. Hermed får læseren indtryk af, at en stor del af de foretagne undersøgelser viser, at pågældende risikofaktor har betydning.

Sterling (1959) har analyseret problemet gennem studium af 362 forskningsprojekter publicerede i psykologiske tidsskrifter. Han konkluderede: "There is some evidence that in fields where statistical tests of significance are commonly used, research which yields nonsignificant results is not published. Such research being unknown to other investigators may be repeated independently until eventually by chance a significant result occurs - an 'error of the first kind' - and is published. Significant results published in these fields are seldom verified by independent replication. The possibility thus arises that the literature of such a field consists in substantial part of false conclusions resulting from errors of the first kind in statistical tests of significance." Ganske tilsvarende konklusioner drog Schoolman, Becketl,

Best & Johnson (1968) efter en gennemgang af 1 årgang af Journal of Laboratory and Clinical Medicine: "It would appear that either investigators do not do experiments which fail to demonstrate significant differences, or they do not report such experiments when they occur, or editors do not print such reports."

Hertil kommer så problemerne omkring risiko for fejl af type 2, dvs. sandsynligheden for accept af en nulhypotese, som faktisk er forkert. Da mange undersøgelser er baseret på utilstrækkelige materialestørrelser set i relation til de forskelle, man vil drage konsekvenser af, er denne fejlrisiko ofte af betragtelig størrelsesorden.

I 1967 publicerede Sir Jamet Paget en forelæsning over operativ risiko holdt på St. Bartholomew's Hospital. Han sagde da: "The average risk of life from the effects of any surgical operation may be estimated from tables such as are published in our hospital reports. And, if an operation be frequently performed, the variations of its risk in each sex, and at different times of life, may be similarly estimated as averages. But it is not within the capacity of tables to supply the means of reckoning the variations of risk dependent on the great variety of personal conditions that we have to do with among the sick. Tables cannot yet tell the several or united influences of differences of constitution, of sound or unsound health, of diseases of internal organs, of race and temper and habits of life. Yet the question of the safety of an operation may turn on these very things. And not only of its safety, but of its utility." Skulle Sir James i dag forelæse om operativ risiko, ville han ikke behøve rettelser i manuskriptet.

KAPITEL 3

Materiale, definitioner og metoder

1. AFGRÆNSNING AF OPERATIV RISIKO

Begrebet operativ risiko omfatter begivenheder i kausal og kronologisk relation til operation, uønskede af kirurgen og til ugunst for patienten; men skønt korrekt er denne definition for omfattende til praktisk brug. Således indgår skilsmisse, afskedigelse, konkurs, social deklassering og lignende ikke som risikofaktorer i hidtidige undersøgelser over operativ risiko, selv om de omfattes af definitionen.

I almindelighed omfatter begrebet kun sandsynligheden for død eller komplikation postoperativt. Selv da er det dårligt afgrænset. Sårinfektion, sårruptur og anastomoseinsufficiens er postoperative komplikationer med klar kausal relation til det operative traume; men forholdene er mindre klare, når det drejer sig om cardiale, pulmonale og thrombo-emboliske komplikationer, parotitis, decubitus etc., der også kan forekomme hos ikke-opererede patienter. Hvortil så kommer, at man i praksis må nøjes med de sygdomme, som optræder under indlæggelsen. Det er nemt at afgøre, om en patient dør efter udskrivningen; men det kan være svært at udelukke, at der efter udskrivningen er optrådt tilfælde af sikre postoperative komplikationer.

Der er også en væsentlig variation i afgrænsningen af den postoperative dødelighed. I almindelighed medregnes kun dødsfald i afdelingen; men da bliver mortaliteten afhængig af, hvor længe patienten er indlagt, om han udskrives særligt tidligt eller overflyttes til en anden afdeling. Det er ikke usædvanligt, at gamle menneskers hospitalsophold forlænges unødigt af mangel på anbringelsesmuligheder. Herved er der mulighed for en irrelevant variation mellem forskellige afdelingers postoperative mortalitet.

Langt bedre vil det være at benytte dødsfald indenfor en afgrænset periode postoperativt uden hensyn til, om patienten forbliver på hospitalet eller ej. 30 døgn er her langsomt ved at vindes hævde. Men heller ikke herved er man sikret mod skævheder. Nogle dødsfald vil indtræffe efter de 30 døgn, men stadig som følge af operationen, medens dødsfald indenfor grænsen kan være uden kausal relation til operationen, således færdselsuheld, suicidium og drab. Hvortil kommer populationens normale dødelighed af "ikke-kirurgiske" syg-

domme, dvs. den dødsrisiko en patient ville have haft, selv om han ikke havde fået nogen kirurgisk sygdom og behandling. Denne dødelighed er ikke uden betydning i et geriatriisk klientel. Det kan således beregnes, at af en gruppe på 7.922 danskere i alder 70-100 år med gennemsnitsalder 76 år (dvs. materialet til denne undersøgelse) vil 25 dø indenfor 14 døgn, 54 indenfor 30, 164 indenfor 90 og 331 indenfor 180, selv om de ikke har nogen kirurgisk sygdom, og selv om de ikke har været indlagt på nogen kirurgisk afdeling (Statistisk Årbog 1965).

Postoperative dødsfald bør sættes i relation til antallet af opererede patienter og ikke, som nogle gør, til antallet af operationer. Selv om det kan synes unfair i tilfælde af multiple operationer under samme indlæggelse, undgår man i det mindste absurde situationer, hvor patienter med cancer pancreatis behandlet med pancreatico-duodenal resektion kompliceret med sårruptur og letalt forløbende lungeemboli registreres som overlevende den store, primære operation, men død af sekundær sutur.

Der er også variation i afgrænsningen af begrebet operation fra indgreb som injektioner, punkturer, endoskopier, biopsier, sutur af små sår etc. Også i disse tilfælde er man henvist til definitioner, som skønt arbitrære dog er reproducerbare og klare.

Da det ikke var muligt retrospektivt at udpege de dødsfald og postoperative komplikationer, som havde klar kausal relation til indgrebet, og da de tillige har mindre interesse end det samlede antal dødsfald og komplikationer, har jeg i overensstemmelse med gængs praksis valgt at beskrive operativ risiko ved sandsynligheden for død indenfor en afgrænset periode postoperativt samt ved sandsynligheden for én eller flere af de væsentlige postoperative komplikationer, dvs. cardiale, pulmonale og thrombo-emboliske komplikationer samt sårinfektion og sårruptur.

2. POSTOPERATIV DØDELIGHED

Tabel 2 er en oversigt over den postoperative dødelighed i geriatriisk kirurgi i nogle af de væsentligste opgørelser. Angivelserne fra en sådan tabel må naturligvis tages med forbehold. Specielt bør man ikke kritikløst sammenligne forskellige materialer. Angivelserne varierer nemlig med en række forhold som definitioner og indikationer, alders- og kønsfordeling, opgørelsesperiode, kirurgiske sygdomme og komplicerende lidelser, geografi, race, sociale forhold etc. Dog vil det nok være tilladeligt at konkludere, at man for indeværende må regne med en postoperativ dødelighed i geriatriisk kirurgi på op mod 10% indenfor 30 døgn postoperativt.

Postoperativ mortalitet kan betragtes som resultanten af flere, delvis kor-

Tabel 2. Postoperativ mortalitet i geriatrisk kirurgi efter litteraturen

Forfatter	År	Nedre alders- grænse	Antal patient- ter	Antal opera- tioner	Antal døde	Operations- mortalitet	Patient- mortalitet
Smith	1907	70 år	52		9		17,3%
Bailey	1934	60 -	185				7,6%
Brooks	1937	70 -	293		36		12,3%
Hay	1940	70 -	408		56		13,7%
Petrén	1941	70 -	3.329		508		15,3%
Baird	1943	70 -	461	673	79	11,7%	17,1%
Claggett	1943	65 -	1.204	1.364	120	8,8%	10,0%
Carp	1946	62 -		450		22,7%	
Dillon	1947	70 -		905	74	8,1%	8,2%
Welch	1948	70 -		542	62	10,2%	11,4%
Parsons & Purks	1949	70 -		244	29	9,0%	11,4%
Ziffren, Zager & Cullen	1950	80 -		207	45	19,8%	21,7%
Durham	1951	60 -		126	4		3,4%
Plotegher	1951	60 -			93	8,5%	
Bosch, Islami, Tan & Beling	1952	60 -		500	48		9,6%
Haug & Dale	1952	60 -		313	32	9,0%	10,2%
Owen & Murphy	1952	70 -		434	118		27,2%
Wulff, Lundskog & Merits	1952	65 -					11,5%
Anglem & Bradford	1953	70 -		500	50		10,0%
Byrd	1953	70 -		925			12,3%
Oberhelman	1953	70 -		109	7		6,4%
Carp	1954	60 -			142	9,1%	
Cole	1954	60 -			56	5,1%	
Mithoefer & Mithoefer	1954	70 -		240	20		8,3%
Sadove, Levin & Jones	1954	60 -		934	60		6,4%
Corssen	1955	60 -	5.075		279	5,1%	5,5%
Elman	1955	70 -		714	27	5,5%	
Hedri	1955	70 -		445	30	6,7%	
Blumenstock & Mithoefer	1956	70 -		338	30	8,9%	9,2%
Kourias	1956	60 -		971	90		
Limbosch	1956	70 -		481	69	14,3%	19,0%
Becker	1957	70 -	1.209				

Tabel 2 (fortsat)

Forfatter	År	Nedre alders- grænse	Antal patient- ter	Antal opera- tioner	Antal døde	Operations- mortalitet	Patient- mortality- tet
Celio & Plenk	1957	70 år	575	620	65	10,5%	11,3%
Faber	1957	70 -	834				7 %
Landry & Barmore	1957	70 -	1.475		55		3,7%
Lill	1957a	70 -	2.327		340		14,6%
Salembier	1957	65 -		574	92	16 %	17,6%
Schorer	1957	70 -	332		44		13,3%
van der Slikke	1957	70 -	1.096		142		13,0%
Zeifer & Colp	1957	70 -	148	157	22	14,0%	14,9%
Amdrup, Halkier, Køster, Sønder & Zachariae	1958	70 -	1.353				16 %
Bohlmann	1958	70 -		2.200		27 %	
Chieppa	1958	65 -	3.614	4.258	316	7,4%	8,7%
Fabris, Tasca & Millini	1958	60 -	1.378		104		7,5%
Meyer, Jacobson & Beaconsfield	1958	80 -	66	73	0	0 %	0 %
Parenti	1958	65 -	461		41		8,4%
Prosser	1958	70 -	918	1.045	98	9,3%	10,7%
Stephen & Grosscreutz	1958	65 -	556		21	3,5%	3,7%
Vach	1958	70 -	765				16 %
Weber	1958	70 -	885	894			18,8%
Carrozini & Marcucci	1959	60 -	500		17		3,6%
Pastori	1959	70 -	607		61		10,0%
Schreckenbach	1959	70 -	1.028		135		13,1%
Sforza	1959	60 -		1.598		1,4%	
Bosien & Bostien	1960	70 -	96	102	3	2,9%	3,1%
Eerland	1960	70 -	1.171		91		7,8%
Herron, Jesseph & Harkins	1960	70 -	600		123		20,5%
Moritsch	1960	70 -					18,5%
Proscia & Degrandi	1960	70 -	894		81		9,1%
Santini	1960	70 -	126		8		6,3%
Ziffren	1960	60 -	7.585				4,4%
Dorsey & Smucker	1961	75 -	369		46		12,5%
Gemählich & Krautwig	1961	70 -	360		50		13,9%
Naef	1961	60 -	132				3,9%

Tabel 2 (fortsat)

Forfatter	År	Nedre aldersgrænse	Antal patienter	Antal operationer	Antal døde	Operationsmortalitet	Patientmortalitet
Oldhoff	1961	70 år	1.422		175		12,3%
Scott	1961	70 -	1.171	1.300	180		15,4%
Wildner & Fishbein	1961	80 -	207	284	69	13,8%	33,3%
Lacombe	1962	70 -	417		63	24,3%	15,1%
Nissen	1962	70 -	464				19,8%
Adam, Assa & Erlík	1963	65 -	1.055	1.349	88	6,5%	8,3%
Lassen	1963	70 -					16 %
Schulze	1963	70 -	855		197		23,1%
Wojnar & Moghul	1963	65 -	400		45		11,3%
Lacquet	1964	70 -	757		93		12,3%
Marshall & Fahey	1964	80 -	433	500	97	19,4%	22,4%
Martinelli, Teatini & Carratu	1964	70 -	241		16		6,6%
Meunier	1964	80 -		150	40	26,6%	
Andersen, Genster & Langberg	1965	70 -	3.703	3.971	386	9,7%	10,4%
Bonus & Dorsey	1965	75 -	739		75		10,1%
Claes & Pettersson	1965	70 -	1.527				13 %
Massaioli, Benedetto & Gaetini	1965	70 -	547		24		4,4%
Monsaingeon, Florent & Gruner	1965	70 -	551		92		16,6%
Henneberg & von Bramann	1966	80 -	380				20,9%
Monod-Broca & Testas	1966	80 -	150		40		26,6%
Desbrosses	1967	70 -	618		74		11,9%
Lorhan	1967	80 -	710	871	195	22,4%	27,4%
Santanché, Keller & Saltini	1967	60 -	500		30		6,0%
Street	1967	70 -	871		149		18 %
Tornachi	1967	70 -	421		19		4,5%
Wilson, Strother & Allen	1967	60 -	9.392	10.855	479	4,4%	5,1%
von Bramann & Herold	1969	80 -	699				18,6%
Heim, Lanz, Nussbaumer, Peter & Ramser	1969	70 -	1.346		126		9 %

relerede forhold, nemlig den kirurgiske grundlidelse, det operative traume samt alle andre dødsårsager. De spiller alle en rolle fra operationens eller anæstesiens begyndelse, men medens det operative traume hurtigt mister betydning, tiltager de andre dødsårsager på en nogenlunde lovbunden måde i betydning. Da man i praksis ikke kan holde de 3 ude fra hinanden, må den mest korrekte registrering af postoperativ mortalitet være beskrivelse af patienternes overlevelseskurve, ikke blot angivelse af dødeligheden ved et bestemt, arbitrært valgt tidspunkt. En sådan kurve tillader med visse forbehold, at man korrigerer for den "normale" dødelighed, dvs. for dødsfald som indtræffer uden hensyn til indlæggelse og operation (Berkson & Gage 1950, Ederer, Axtell & Cutler 1961). Denne metode synes imidlertid aldrig at være anvendt indenfor geronto-kirurgiske materialer. Kun få forfattere har overhovedet forsøgt beskrivelse af de gamle kirurgiske patienters overlevelse (Brooks 1937, Byrd 1953, Claes & Pettersson, Claes et al.).

I figur 1 er afbildet overlevelseskurverne for bestemte kirurgiske sygdomme beregnet på basis af dette materiale. Til sammenligning er anført overlevelseskurven for en dansk "normalpopulation" med samme alder, kønsfordeling og opgørelsesperiode. Det fremgår klart, at medens visse sygdomme ikke påvirker overlevelsen, er andre behæftede med en væsentlig overdødelighed i lang tid efter operationen. Enkelte har overdødelighed i få uger postoperativt, hvorefter patienterne overlever langt bedre end populationen. Det skyldes nok, at disse patienter gennem udvælgelse til indlæggelse og til operation repræsenterer en særligt "sund" gruppe.

Denne undersøgelse har anvendt et kompromis mellem de sædvanlige metoder til opgørelse af operativ dødelighed og den nævnte ideale fordring, idet de rent praktiske vanskeligheder ved at inkorporere dekrementprincippet i dataprogrammet til den multiple regressionsanalyse langt oversteg de forventede gevinster.

3. POSTOPERATIVE HJERTEKOMPLIKATIONER

Frekvensen af postoperative hjertekomplikationer i forskellige materialer er anført i tabel 3. Det fremgår heraf, at hjertekomplikationer er relativt hyppige, især i thoraxkirurgi, og at arythmierne dominerer (Currens, White & Churchill 1943). Myokardieinfarkt er den alvorligste komplikation, men den er sjælden. Dog fandt Lee & O'Neal (1956) ved analyse af 386 myokardieinfarkter påvist ved autopsi, at 13% af patienterne var blevet opereret indenfor mindre end 1 måned. Da frekvensen af operation blandt hospitalets overlevende patienter ikke kendes, er det et spørgsmål, hvilken vægt man kan tillægge dette fund.

Overlevelse

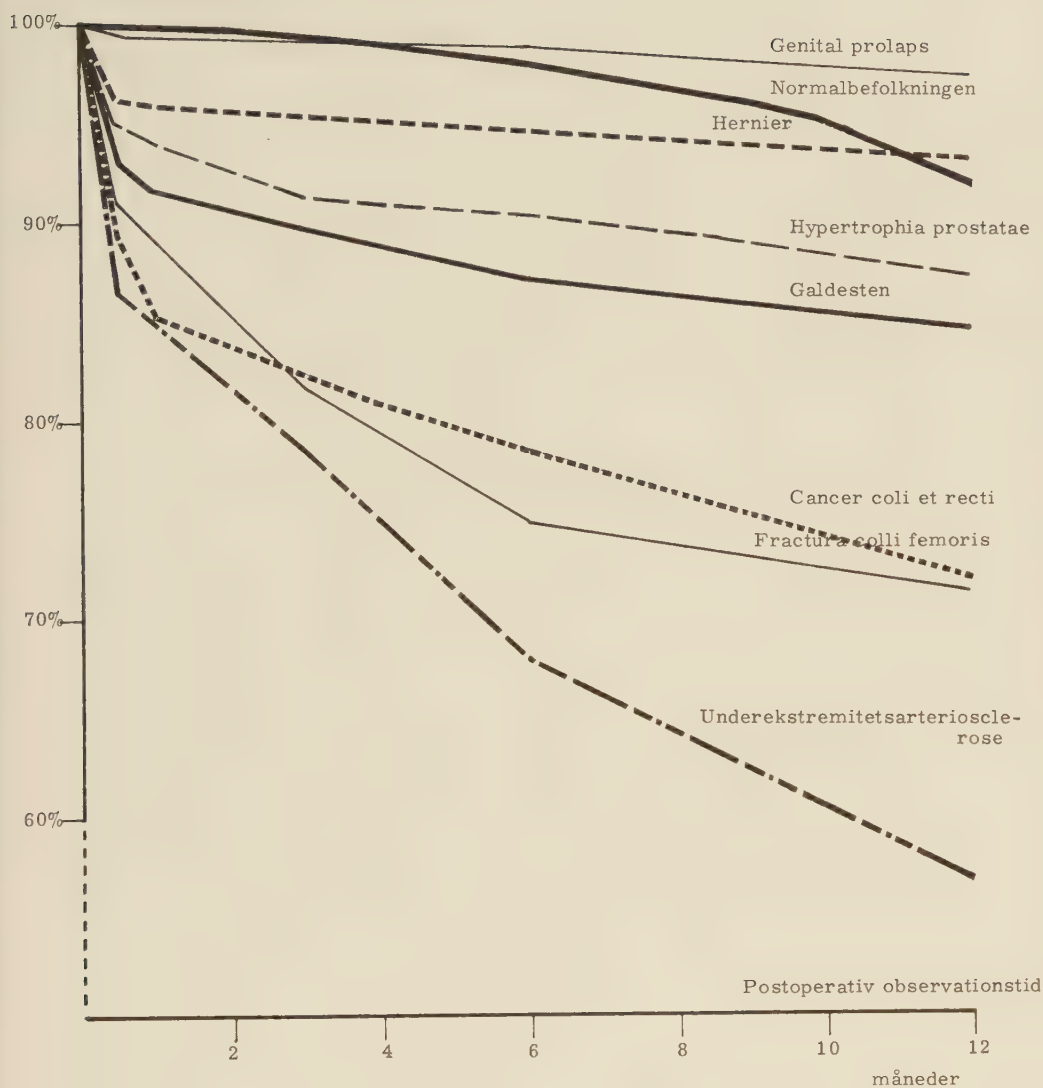


Fig. 1. Postoperativ overlevelse for visse kirurgiske sygdomme.

Tabel 3. Forekomst af postoperative hjertekomplikationer efter litteraturen

Forfatter	År	Bemærkninger	Antal patienter	Incidens
Foged & Geill	1937	normalt EKG og røntgen		1,1% fatalt hjertesvigt
Massie & Valle	1947	abnormt - - -	120	11,8% -
Turville & Dripps	1948	Pneumonektomier	974	9,1% arytm
Rogers, Wroblewski & LaDue	1953	fyldt 70 år	28.000	0,9% infarkt
Krosnick & Wasserman	1955	thoraxkirurgi, fyldt 50 år	82	0,2% arytm
Wasserman, Bellet & Saichek	1955		37.000	12,2% atrieflimren
Dana & Ohler	1956	hjerotelidende	101	0,1% infarkt
LaDue	1956	fyldt 70 år	161	21,6% hjerte-lungekomplikationer
Cleveland, Boswoerth, Thompson, Wilson & Ishizuka	1959	hoftebrud	239	31,7% -
Driscoll, Hobika, Etsten & Proger	1960	fyldt 50 år	188	2,6% incompensat.
Buckley & Jackson	1961	fyldt 70 år	100	4,5% infarkt
Oldhoff	1961	uden tidligere infarkt	1.422	45,0% arytm
Knapp, Topkins & Artusio	1962	med - - -	8.557	5,8% hjertekompl.
Caginalp & Stein	1963	hertesunde	427	0,7% infarkt
Arkins, Smessaert & Hicks	1964	coronarsclerose	1.080	6,1% infarkt
Chamberlain & Edmonds-Seal	1964	-	1.005	4,7% EKG abnorm.
Marshall & Fahey	1964	fyldt 80 år	217	5,5% infarkt
Andersen, Genster & Langberg	1965	fyldt 70 år	443	44,2% EKG-forværring
Christiansen	1965	fyldt 70 år	3.703	6,5% hjertekompl.
Lebeaupin, Nicolas, Rousseau, Nicolas & Horeau	1965b	normalt EKG	285	4,6% -
Mitty & Echেমendia	1965	coronarlidelse	712	20,4% -
Claes, Petheresson & Göthman	1965	fyldt 75 år	272	0,8% -
Rosen, Mushin, Kilpatrick, Campbell, Davis & Harrison	1966	fyldt 70 år	516	7,4% -
Walker & Macdessi	1966	alder 35-66 år	1.527	3,9% -
		fyldt 65 år	506	4,5% -
			100	0,3% infarkt
				26,0% EKG forandr.

Elektrokardiografiske forandringer forekommer relativt hyppigt postoperativt; men Geill & Lassen (1937) har dog vist, at præoperative degenerative forandringer i elektrokardiogrammer kan forsvinde eller i det mindste aftage postoperativt.

4. POSTOPERATIVE PULMONALE KOMPLIKATIONER

Operationer udøver en betydelig indflydelse på respirationen med nedsat arteriel iltmætning og reduktion af total lungekapacitet, vitalkapacitet, inspiratorisk kapacitet, expiratorisk reservevolumen og funktionel residualkapacitet til følge (Beecher 1933, Anscombe & Buxton 1958, Mastio & Allbritten 1958, Kunst & Tietz 1964). Størst påvirkning og dermed også højest frekvens af postoperative pulmonale komplikationer findes ved operationer i øvre abdomen, mindre i nedre abdomen og mindst ved extra-abdominale indgreb (King 1933, Pooler 1949, Anscombe 1957, Bain 1957, Anscombe & Buxton).

Frekvensen af postoperative pulmonale komplikationer er dobbelt så stor hos mænd som hos kvinder (King), muligvis betinget af forskellige rygevaner, og den synes korreleret til anæstesiens dybde (Hamilton 1961). Mastics, Spittler & McNamee (1927) angiver, at atelektase er den hyppigste postoperative pulmonale komplikation, medens Bain udpeger bronchitis.

I tabel 4 er anført forskellige materials angivelser af frekvensen af postoperative pulmonale komplikationer. Den er i almindelighed under 10% i almenkirurgi; men undersøgelser af Mimpriss & Etheridge (1944), Ekman & Ödman, Rudikoff & Headland samt Jurczyk et al. viser klart, at man ved omhyggelig postoperativ kontrol er i stand til at afsløre en langt højere frekvens. Sammenligning mellem de forskellige materialer vanskeliggøres af, at der i nogle er anvendt systematisk præ- og postoperativ fysioterapi, forholdsregler som ifølge Thorén's undersøgelser (1954) er af væsentlig profylaktisk betydning.

5. POSTOPERATIVE THROMBO-EMBOLISKE KOMPLIKATIONER

Visse sygdomme og visse operationer synes at disponere til postoperative thrombo-emboliske komplikationer. Det gælder således hoftebrud (Blum 1964), underekstremitetstraumer (Vance 1934, Bauer 1944), urologiske operationer (De Quervain 1925, Dahl-Iversen & Ramberg 1932, Olovson 1943) samt operationer på ventrikel, galdeveje og pancreas (Olovson, Belding 1965). Selv om postoperative thrombo-emboliske komplikationer, som det fremgår af oversigten i tabel 5, er relativt hyppige, tegner de letale lungeembolier sig kun

Tabel 4. Forekomst af postoperative pulmonale komplikationer efter litteraturen

Forfatter	År	Bemærkninger	Antal patienter	Incidens
Foss & Kupp	1930		3.433	1,7%
Eliason & McLaughlin	1932		7.326	1,7%
Harris	1942	mænd	245	4,1%
Mimpriss & Etheridge	1944	gastrectomier	100	34,0%
Hughes & Lambeth	1945	mænd i alder 18-40 år	761	4,6%
Dripps & Deming	1946	operat. i øvre abdomen	1.240	5,5%
Turville & Dripps	1948	alder over 70 år	974	3,4%
Mann	1949	urogenit. operationer	810	18 %
Ekman & Ödman	1951	galdevejsoperationer	123	26,8%
Rudikoff & Headland	1951	cholecystektomier	40	70 %
Haug & Dale	1952	fyldt 60 år	313	16,0%
Johnson & Livingstone	1952	hjertesygge fyldt 60 år	352	9,9%
Brattström	1954	operat. i øvre abdomen	210	50,0%
Wiklander & Norlin	1956	operat. i øvre abdomen	100	24,0%
Bain	1957	alder 18-65 år	221	43,5%
Becker, Devens, Fritz, Schoen & Wagner	1957		12.859	1,1%
Vosschulte	1958		22.000	1,1%
Cleveland, Bosworth, Thompson, Wilson & Ishizuka	1959	hoftebrud	239	2,6%
Wilander & Fishbein	1961	alder over 80 år	207	23,2%
Fry	1964a	alder over 80 år, akut	343	15,7%
Marshall & Fahey	1964	alder over 80 år	443	13,1%
Palumbo, Sharpe, Fortenberry & Zaayer	1964	hernier, mænd over 60 år	842	3,3%
Török & Hegyi	1964		162	21,0%
Andersen, Genster & Langberg	1965	alder over 70 år	3.703	9,4%
Jurczyk, Stengert & Krzywinsky	1965	abdominale operationer	6.452	14,7%
Mitty & Echemendia	1965	fyldt 75 år	516	6,0%
Claes, Pettersson & Göthman	1966	alder over 70 år	1.527	4,0%
Kristoffersen	1967	øvre abdomen	300	46,0%
Tala, Salonen & Silvola	1967	abdomen & thorax	811	5,5%
				atelektase

Tabel 5. Forekomst af postoperative thrombo-emboliske komplikationer efter litteraturen

Forfatter	År	Bemærkninger	Antal patienter	Incidens
Dahl-Iversen & Ramberg	1932		18.168	3,5%
Barker, Nygaard, Walters & Priestley	1940	alle operationer	172.888	0,96%
		laparotomier	55.011	2,1%
Olovson	1943	gastro-biliære operationer		3,0%
Bauer	1944	underekstremit. traumer		12 %
Jensen	1952		15.442	2,03%
Andersen	1956	prostatactomi	250	8,4%
Dick	1958		2.320	2,8%
Cleveland, Bosworth, Thompson, Wilson & Ishizuka	1959	hoftebrud	239	6,3%
Storm, Aagaard, Lindenberg & Dons	1961	fyldt 50 år	228	15 %
Svanes	1962		5.330	3,7%
Blum	1964	hoftebrud	572	8,2%
Andersen, Genster & Langberg	1965	fyldt 70 år	3.703	5,0%
Belding	1965		30.163	0,97%
Claes, Pettersson & Göthman	1966	fyldt 70 år	1.527	5,5%
Eskeland, Solheim & Skjörten	1966	hoftebrud	100	31,0%
Shepard, White & Shirley	1966	fyldt 40 år	1.509	1,1%
Storm	1967	prostatactomi	100	15,0%

for en mindre del af de postoperative dødsfald (McCartney 1945). Andelen er dog voksende, hvilket formentlig er en følge af, at peritonitis og pyogene infektioner aftager i betydning (Domanig, Howanietz & Wehrle 1965).

50%-90% af fatale lungeembolier indtræffer uden forudgående, klinisk erkendt thrombophlebitis (Barker, Nygaard, Walters & Priestley 1941, Andreassen & Højensgaard 1950, DeLaughter & Anlyan 1956, Coon & Collier 1959, Stamm 1960, Uhland & Goldberg 1964). Dog har Coon & Collier vist, at mere end halvdelen af de ved autopsi fundne lungeembolier var uden betydning for patientens overlevelse på længere sigt, og at mindre end 25% af patienterne ville have haft en god langtidsprognose, hvis de ikke havde fået emboli. Svarende hertil har Madsen & Buhl i 1964 beregnet, at der på den sygehusenhed, hvorfra dette materiale hidrører, maximalt vil være mulighed for og rimelighed i pulmonal embolectomi hos 1-2 patienter årligt.

Sengeleje disponerer til thrombose og emboli. Risiko tiltager stærkt fra den 3. dag til et højt, stationært niveau efter 2 uger (Gibbs 1957). Feruglio, Sandberg & Bellet (1960) har vist, at den postoperative hyperkoagulabilitet er langt mere udtalt hos gamle end hos unge, hvilket kan være forklaringen på disse komplikationers aldersafhængighed.

Værdien af antikoagulansbehandling er veldokumenteret (Bruzeliuss 1945, Borgström 1952, Storm, Müllertz & Tybjærg Hansen 1954, Storm 1958, Sevitt & Gallagher, Storm, Aagaard, Lindenberg & Dons 1961, Persson 1964, Kuijjer & Leeksma 1965, Shepard, White & Shirkey 1966, Borgström 1967, Haakenaasen 1968), men den bør institueres præoperativt (Anderson & Shields 1958) og som generel profylakse. "It is obvious that treatment of patients with clinically diagnosed thromboses cannot prevent embolism in those with silent or undiagnosed thrombosis." (Sevitt 1962). Selv profylaktisk behandling af alle gamle kirurgiske patienter kan dog ikke skaffe en embolifri kirurgi, idet de gamle så hyppigt har kontraindikation for behandlingen (Dick 1958).

I tabellerne 6 og 7 er anført litteraturens angivelser om frekvensen af lungeinfarkter og dødeligt forløbende lungeembolier i kirurgiske materialer.

6. POSTOPERATIVE SÅRKOMPLIKATIONER

Frekvensen af sårkomplikationerne infektion og ruptur i forskellige materialer fremgår af tabel 8. Abdominal distension, opkastninger og hoste disponerer til sårruptur (Sedgwich & Sullivan 1957, Seidel 1967), medens forstyrrelser i sårhelingen er af underordnet betydning. Rupturen indtræffer sædvanligvis så tidligt i forløbet, at helingsprocesserne endnu ikke er kommet rigtigt i gang. Cassau & Siewert (1967) mener, at ændringer i fibrinolysen med mangel-koagulopati og mangel på faktor XIII kan spille en rolle; men de fleste undersø-

Tabel 6. Forekomst af pulmonale emboli og infarkter efter litteraturen

Forfatter	År	Bemærkninger	Antal patienter	Incidens
Barker, Nygaard, Walters & Priestley	1940	alle operationer	172.883	0,52%
Andreassen & Højensgaard	1950	laparotomier	55.011	1,11%
Påby	1955		11.098	0,69%
Dick	1958		10.883	0,86%
Cleveland, Bosworth, Thompson, Wilson & Ishizuka	1959	hoftebrud	2.320	1,38%
Dale & Capps	1959	amputationer	239	2,3%
Belding	1965		284	6,7%
Eskeblad, Solheim & Skjörten	1966	hoftebrud	30.163	0,49%
Storm	1967	prostataktomi	100	9,0%
			100	6,0%

Tabel 7. Forekomst af letale postoperative lungeembolier efter litteraturen

Forfatter	År	Bemærkninger	Antal patienter	Incidens
De Quervain	1925	galdevejsoperationer		0,84%
Dahl-Iversen & Ramberg	1932	prostataoperationer	18.168	1,99%
Barker, Nygaard, Walters & Priestley	1940	alle operationer	172.888	0,52%
Lyager	1943	laparotomier	55.011	0,20%
		alle operationer		0,41%
Andreasen & Højensgaard	1950	laparotomier		0,42%
				1,13%
Ochsner, DeBailey & DeCamp	1950		11.098	0,27%
Derra	1955		172.969	0,10%
Dick	1958	hjertesygge	342	4,1 %
Kaij	1959		2.320	0,52%
Gormsen & Haxholdt	1960			0,19%
Blum	1964	hoftebrud	14.000	0,21%
Hartmann	1964		572	3,7 %
Andreasen & Lassen	1965			1 %
Wilenius	1965	prostatakirurgi	805	0,3%
Alieff	1966		24.619	2,0 %
Ugocsay, Mentus Balogh	1968	prostatakirurgi	264	0,95%
				4,9 %

Tabel 8. Forekomst af postoperative sårkomplikationer efter litteraturen

Forfatter	År	Bemærkninger	Antal patienter	Incidens
Milbert	1935	laparotomier	1.560	1,28% ruptur
Whitaker & Lamb	1953		500	1,6 % ruptur
Dineen & Pearce	1958			3,4 % infektion
Kothe	1958	laparotomier	9.762	1 % infektion
Barnes, Behringer, Wheelock & Wilkins	1959	hernier-hysterektomi	9.447	0,22% ruptur
Barnes, Behringer, Wheelock, Wilkins & Cope	1960	subtotal gastrektomi	3.000	4,26% infektion
Lidwell	1961			7,2 % infektion
Oldhoff	1961	fylt 70 år	2.903	10,3 % infektion
				1,4 % ruptur
				7,9 % infektion
Mann, Spinazzola, Lindesmith, LeVine & Kuczerepa	1962	laparotomier	3.988	2,7 % ruptur
Parhofer & Karnbaum	1963	laparotomier	11.382	0,9 % ruptur
Marshall & Fahey	1964	fylt 80 år	443	10,6 % infektion
Palumbo, Sharpe, Fortenberry & Zaayer	1964	mænd fylt 60 år	842	2,8 % infektion
Schumann & Nitzsche	1964	laparotomier	8.968	0,79% ruptur
Andersen, Genster & Langberg	1965	fylt 70 år	3.703	11,3 % infektion
Maitland	1965		3.407	10,4 % infektion
Feltis	1967		1.840	3,9 % infektion
Marshall	1967	prostataktomi	761	16,4 % infektion

gere tillægger dog forstyrrelser i organismens samlede mængde af protein langt større betydning.

Sanford (1960) mener ikke, at alder udøver nogen betydningsfuld indflydelse på forløbet af sårhelingsprocesserne, medens Sandblom (1960) angiver, at gamle mennesker kun har omkring $2/3$ af de yngres helingsevne. Det er dog tilstrækkeligt for selv omfattende kirurgiske indgreb.

Selv om sårheling, infektion og ruptur er genstand for omfattende forskning, er vor viden herom stadig ganske utilstrækkelig, måske fordi antallet af relevante faktorer er så stort, at det er en uoverkommelig opgave at udskille den enkelte faktors betydning (Mecray 1955). Hidtil eneste forsøg på multivariat-analyse af problemet repræsenteres af Lidwell's undersøgelse, der omtales nærmere i kapitel 4.

7. MATERIALET

Patientmaterialet til den statistiske analyse af denne undersøgelse omfatter de 7.922 patienter fyldt 70 år på operationsdagen, som efter operation døde på eller blev udskrevet fra de kirurgiske afdelinger i Odense amtsrådskreds under 15-års perioden fra 1. januar 1952 til 31. december 1966.

Odense amtsrådskreds har en befolkning på ca. 200.000 (Folketællingen 26. september 1960: 207.273). Området omfatter en stor by med ca. 110.000 indbyggere, 2 købstæder med 3-4.000 og et tæt befolket landdistrikt.

82% af materialets patienter hidrører fra de kirurgiske afdelinger A (urologi og traumatologi) og K (gastroenterologi) på Odense Amts og Bys sygehus, resten fra gynækologisk, ortopædisk, thoraxkirurgisk, neurokirurgisk og plastikkirurgisk afdeling på samme hospital samt fra sygehusene i Bogense og Kerteminde. Udelukket fra materialet er patienter fra oftalmologisk og oto-rhino-laryngologisk afdeling, alle uopererede gamle patienter og alle patienter under 70 år.

De kirurgiske afdelinger dækker alle kirurgiske specialer, således at alle de gamle mennesker i amtsrådskredsen, som behøvede indlæggelse, er blevet behandlet på disse afdelinger. Dog er udenamts patienter medregnet i materialet til delvis erstatning for de af amtets beboere, som har været indlagt på "fremmede" afdelinger på grund af ulykkestilfælde eller akut sygdom opstået under bortrejse.

Patienterne er blevet indlagt på vide indikationer. Ingen er således blevet nægtet indlæggelse på grund af alder, medtaget almentilstand, dårlige økonomiske kår eller lignende. Det store antal gamle mennesker, som under opfølgelsesperioden er blevet behandlet ambulant på sygehusene er dog ikke medregnet i materialet.

Den første del af undersøgelsen omfattede 10-års perioden 1952-1961 incl. Den omfattede i alt 7.292 gamle, kirurgiske patienter, hvoraf dog kun 3.703 blev opereret. Interessen var rettet mod den geriatriske kirurgis almene problematik, og undersøgelsen blev publiceret i 1965 (Andersen, Genster & Langberg). Nærværende undersøgelse udnytter det samme materiale; men det er udvidet fra 3.703 opererede til 7.922 ved addition af de gamle mennesker, som blev opereret på afdelingerne i den følgende fem-årsperiode.

Materialet omfatter alene geriatriske patienter, skønt operativ risiko naturligvis ikke er forbeholdt denne patientkategori. Da gamle mennesker frembyder særligt høj risiko, er de imidlertid specielt egnede til en analyse som denne, der da kan gennemføres med et langt mindre materiale. Havde der i stedet været tale om f.eks. unge mænd med hernie, skulle materialet have omfattet op mod en halv million patienter for at give det samme antal dødsfald og komplikationer, som er opnået i et materiale af knapt 8.000 gamle.

For hver enkelt patient i materialet er alder, køn, indlæggelsesår, diagnoser, behandling, komplicerende lidelser, postoperative forløb etc. registreret på basis af retrospektiv gennemgang af journaler. Ved forespørgsler til folkeregistrene er patienterne fulgt efter udskrivningen til død eller til opgørelsesperiodens afslutning i efteråret 1967. Patienternes skæbne er derfor kendt til død eller i mindst 10 måneder efter udskrivningen. Den gennemsnitlige observationstid for de overlevende er godt 6 år, spændende fra 10 måneder til 17 år og 7 måneder. Alle patienterne kunne opspores, hvilket dels skyldes folkeregistrenes kvalitet, dels gamle menneskers ringe tilbøjelighed til emigration. De indsamlede data blev primært kodet på randhulkort, senere via kode-forskrifter overført til IBM hulkort og magnetbånd til anvendelse i databehandlingen.

Ved en klinisk opgørelse som den foreliggende kan man registrere og arbejde med 4 forskellige "enheder", nemlig patienter, indlæggelser, operationer og sygdomme. Heraf har jeg valgt indlæggelser som den mest hensigtsmæssige (cfr. Andersen et al. 1965). Det betyder, at den enhed, som i det følgende benævnes en patient, i virkeligheden er én indlæggelse af én person med én eller flere kirurgiske sygdomme og med én eller flere operative indgreb under indlæggelsen. Patienter, som er opereret mere end én gang under samme indlæggelse, er således kun én enhed klassificeret efter den største operation. Patienter, som er blevet indlagt mere end én gang i løbet af opgørelsesperioden, er behandlet som én enhed for hver indlæggelse, under hvilken operation er udført. Dog er det forudsat, at patienten var fyldt 70 år ved alle disse indlæggelser.

Denne opgørelsesmåde er behæftet med skævheder. Således er det sand-

synligt, at en patient vil tendere mod ensartet reaktion på multiple operationer. Det er også muligt, at den første operation vil kunne påvirke reaktionen på de følgende. Måden blev valgt for at bevare mest mulig information. I modsat fald ville en patient med 10 indlæggelser og 10 forskellige operationer ikke kunne skelnes fra patienter med kun én operation. Ingen af de andre mulige opgørelsesmåder kan siges fri for skævheder af tilsvarende omfang.

Problemets størrelsesorden illustreres af, at der i opgørelsesperioden var i alt 10.741 forskellige gamle patienter med i alt 13.810 indlæggelser på grund af 12.881 separate kirurgiske sygdomsenheder; men kun ved 7.922 (57,4%) af indlæggelserne blev der foretaget operative indgreb. Det samlede antal operationer var 8.634. Operationsprocenten steg fra 47,3% i 1. 5-årsperiode over 53,2% i 2. til 64,7% i 3. 8.706 af patienterne var kun indlagt en enkelt gang under opgørelsesperioden, medens de resterende 2.035 tegnede sig for i alt 5.104 indlæggelser.

Den statistiske analyse vedrører kun de 7.922 indlæggelser, hvorunder operative indgreb blev foretaget. Hver sådan indlæggelse vil i det følgende blive betegnet og behandlet som én patient.

En anden fejlmulighed hidrører fra, at hvad jeg betegner som indlæggelser i virkeligheden er patienter, som udskrives fra eller dør i afdelingen. Da indlæggelsestallet for gamle kirurgiske patienter er stærkt stigende, skulle materialet have været forøget med differencen mellem det antal patienter, som lå på afdelingerne ved opgørelsesperiodens afslutning, og det antal, som lå på afdelingerne ved periodens begyndelse. Det drejer sig om 24 patienter, så fejlen er negligeabel.

Materialet er geriatrisk og frembyder alle de karakteristika, som er fundet ved næsten alle andre undersøgelser over geriatrisk kirurgi, såsom den overraskende store stigning i indlæggelsestal betinget dels af et stigende antal gamle, dels af ændrede indlæggelsesindikationer (Davidsen 1948, Childs & Mason 1949, Meulengracht 1950, Foght-Nielsen 1955, Faber 1957, Amdrup et al., Hasse & Cassau 1959, Liedberg 1961, Lassen 1963, Henriksen et al.), stærkt stigende operationsfrekvens (Georg & Ehlers 1957, Andersen et al. 1965), mandsovervægt (Parsons et al. 1956, Lassen 1962, Lyndrup & Thieme, Andersen et al. 1965), ulykkestilfælde dog undtaget (Jensenius 1957), langt hospitalsophold (Owen & Murphy 1952, the Hospital Survey 1959, Dorsey & Smucker, Otnes & Skaugen 1966) samt hyppige kontraindikationer for operation (Lyndrup & Thieme, Andersen et al. 1965).

Disse forhold er dog ikke relevante for den statistiske analyse. Der er tidligere gjort rede for dem (Andersen et al. 1965).

8. DE AFHÆNGIGT VARIABLE

Til den statistiske analyse blev de 7.922 patienter opdelt i 16 gensidigt eksklusive og exhaustive grupper efter de forskellige operationer. Denne opdeling blev ændret under analysen ved addition af nogle grupper og opdeling af andre. Til beskrivelse af den operative risiko blev anvendt 8 afhængigt variable, hvoraf de 4 beskriver sandsynligheden for overlevelse i et afgrænset tidsrum efter operation, de øvrige sandsynligheden for visse postoperative komplikationer. De uafhængigt eller forklarende variable var køn, alder og indlæggelsesår samt 41 kvalitative variable dækkende sygdomme, sygelige tilstande og abnorme udfald af præoperative undersøgelser.

Variabel nr. 1: Denne binære variable beskriver postoperative dødsfald. Den antager værdien 1, hvis patienten dør indenfor 14 døgn postoperativt regnet fra anæstesiens indledning, og værdien 0, hvis han overlever denne periode.

Variabel nr. 2: Denne binære variable beskriver postoperative dødsfald. Den antager værdien 1, hvis patienten dør indenfor 30 døgn regnet fra anæstesiens indledning, og værdien 0, hvis han overlever denne periode.

Variabel nr. 3: Denne binære variable beskriver postoperative dødsfald. Den antager værdien 1, hvis patienten dør indenfor 90 døgn regnet fra anæstesiens indledning, og værdien 0, hvis han overlever denne periode.

Variabel nr. 4: Denne binære variable beskriver postoperative dødsfald. Den antager værdien 1, hvis patienten dør indenfor 180 døgn regnet fra anæstesiens indledning, og værdien 0, hvis han overlever denne periode.

Variabel nr. 5: Denne binære variable beskriver postoperative cardiale komplikationer. Den antager værdien 1, hvis patienten pådrager sig én eller flere cardiale komplikationer (myokardieinfarkt, incompensation eller behandlingskrævende arytmi af ikke ekstra-cardial ætiologi) i perioden mellem anæstesiens indledning og udskrivning eller død forinden, og værdien 0, hvis patienten ikke får nogen af disse komplikationer.

Variabel nr. 6: Denne binære variable beskriver postoperative pulmonale komplikationer. Den antager værdien 1, hvis patienten pådrager sig én eller flere pulmonale komplikationer (pneumoni, atelektase eller svær, akut bronchitis) i perioden mellem anæstesiens indledning og udskrivning eller død forinden, og værdien 0, hvis patienten ikke får nogen af disse komplikationer.

Variabel nr. 7: Denne binære variable beskriver postoperative thromboemboliske komplikationer. Den antager værdien 1, hvis patienten pådrager sig én eller flere thromboemboliske komplikationer (dyb underekstremitets-thrombophlebitis, lungeinfarkt og lungeemboli) i perioden mellem anæstesiens indledning og udskrivning eller død forinden, og værdien 0, hvis patienten ikke får nogen af disse komplikationer.

Variabel nr. 8: Denne binære variable beskriver postoperative sårkomplikationer. Den antager værdien 1, hvis patienten pådrager sig sårinfektion eller sårruptur i perioden mellem operationens afslutning og udskrivning eller død forinden, og værdien 0, hvis patienten ikke får nogen af disse komplikationer.

Medens den postoperative dødelighed er registreret uden fejl, er der en væsentlig usikkerhed på registreringen af de postoperative komplikationer. Ved retrospektiv gennemgang af journaler har det nemlig kun været muligt at medregne de komplikationer, hvis forekomst er angivet i journalen med heraf følgende ekstra usikkerhed, eller diagnosticeret ved autopsi. Der må derfor være overset en del postoperative komplikationer, ligesom der på grund af marginal uskarphed mellem de variable nr. 5, 6 og 7 kan være en del misklassifikationer.

9. DE UAFHÆNGIGT VARIABLE

"Ever since Kelvin stated the doctrine that measurement was a prerequisite to science, biologists have been trying to measure, and clinicians have felt lost." (Feinstein 1967).

Variabel nr. 9: Denne binære variable beskriver patientens køn, Den antager værdien 1 for kvinder og 0 for mænd.

Variabel nr. 10: Denne kvantitative variable angiver tiden for patientens udskrivning eller død forinden. Dens værdi er årstallet minus 1900. År 1957 er således beskrevet som 57.

Variabel nr. 11: Denne kvantitative variable angiver patientens alder i år på indlæggelsesdagen. Værdien 84 betyder således, at patienten har oplevet sin 84. fødselsdag, men ikke sin 85., den dag han indlægges.

Alle de resterende uafhængigt variable er binære. De antager alle værdien 1, hvis den pågældende sygdom, sygelige tilstand eller abnorme udfald af præoperativ undersøgelse med sikkerhed var til stede hos patienten præoperativt. Ellers antager de værdien 0. Hvor de til diagnosen af pågældende variable nødvendige oplysninger og undersøgelser ikke forelå tilstrækkeligt oplyst i journalen, er patienten registreret med 0 for pågældende egenskab, selv om den meget vel kan have været til stede alligevel. Den heraf følgende skævhed er en del af den pris, man betaler for de fordele, en retrospektiv undersøgelse byder på.

De uafhængigt variable er kun registreret som 1, såfremt de er identificeret inden anæstesiens indledning. Formålet med undersøgelsen er nemlig anvendelse af præoperative karakteristika i forudsigelse af operativ risiko. Af samme grund indgår autopsifund ikke blandt de uafhængigt variable.

"Such cases were excluded because in setting up an 'ideal' evaluation study one would always be dealing with live individuals and consequently would not have the kind of information available at autopsy." (Densen, Padgett, Webster, Nicol & Rich 1952).

Variabel nr. 12: Denne variable betegner tilstedeværelse af organisk hjertelidelse. Patienten har ingen indskrænkning i fysisk aktivitet, der i normal udstrækning ikke medfører særlig træthed, palpitationer, dyspnoe eller angina pectoris.

Variabel nr. 13: Denne variable betegner tilstedeværelse af organisk hjertelidelse med let indskrænkning i legemlig aktivitet. Patienten er symptomfri i hvile, men almindelig aktivitet medfører træthed, palpitationer, dyspnoe eller angina pectoris.

Variabel nr. 14: Denne variable betegner tilstedeværelse af organisk hjertelidelse med udtalt indskrænkning i legemlig aktivitet. Patienten er symptomfri i hvile, men selv let aktivitet medfører træthed, palpitationer, dyspnoe eller angina pectoris.

Variabel nr. 15: Denne variable betegner tilstedeværelse af organisk hjertelidelse med symptomer på cardial insufficiens eller angina pectoris i hvile. Hvilken som helst legemlig aktivitet forøger generne.

Disse 4 uafhængigt variable er således gensidigt eksklusive og exhaustive for diagnosen organisk hjertelidelse. De er identiske med Criteria Committee of the New York Heart Association's gruppering af hjertelidelse efter funktionel kapacitet. Inddelingens værdi turde være indlysende, men den er langt fra hævet over kritik. Således kan en patient med frisk myokardieinfarkt blive placeret i gruppe 1 eller 2, selv om han fra et kirurgisk synspunkt regnes i højeste risikoklasse. Hertil kommer, at den nedsættelse af legemlig aktivitet, som normalt følger med alderen, kan medføre placering af et individ i stadig lavere grupper trods progredierende hjertelidelse.

Grupperne 1 og 4 er lette at afgrænse, medens man må regne med en vis marginal uskarphed mellem 2 og 3, i alle tilfælde ved retrospektive opgørelser. I overensstemmelse med Bruce (1957) har jeg ved placeringen af den enkelte hjertelidende lagt vægt på behov for hvile og frivillig nedsættelse af habituel aktivitet.

Variabel nr. 16: Denne variable betegner tilstedeværelse af hjerteforstørrelse (hypertrofi eller dilatation) påvist ved røntgenundersøgelse af thorax. Den antager værdien 1, hvis hjerte-thorax-koefficienten, dvs. hjertets maksimale tværdiameter divideret med brystkassens maksimale tværdiameter, er mindst 10/17 (Warburg 1943). Som vist ved Cowan's omfattende undersøgelser (1964), er den et godt mål for hjertets virkelige størrelse, selv om den hverken er helt sensitiv eller specifik (Rodstein 1955).

Variabel nr. 17: Denne variable betegner tilstedeværelse af et eller fle-

re myokardieinfarkter med debut mere end 90 døgn før den aktuelle operation, dvs. "gamle" infarkter. Diagnosen er stillet på de karakteristiske elektrokardiografiske forandringer og/eller ændringer i enzymværdier. I praksis er kun medregnet tilfælde diagnosticeret under sygehusindlæggelse. Autopsifund er kun medregnet, såfremt anamnesen uden tvivl gjorde det muligt at stille diagnosen præoperativt.

Variabel nr. 18: Denne variable betegner tilstedeværelse af ét eller flere "friske" myokardieinfarkter, dvs. med debut mindre end 90 døgn før den aktuelle operation.

Variabel nr. 19: Denne binære variable betegner tilstedeværelse af angina pectoris defineret som enten smerteanfald med typisk lokalisation og udstråling eller anfald med prompte effekt af nitroglycerin. Disse kriterier undervurderer sikkert den sande forekomst, da klassisk angina pectoris er sjælden i seniet, fordi de gamle er mindre aktive og mindre udsatte for koldt og blæsende vejr (Geill 1959).

Variabel nr. 20: Denne variable betegner tilstedeværelse af højre- eller venstresidigt grenblok, arborisationsblok eller atypisk højresidigt grenblok af Wilson-type. Der er ikke skelnet mellem højre- og venstresidige læsioner, skønt visse undersøgelser tyder på forskelle i prognose (Lyager Nielsen 1963).

Variabel nr. 21: Denne variable betegner tilstedeværelse af atrieflimren eller -flagren.

Variabel nr. 22: Denne variable betegner tilstedeværelse af isoelektrisk eller inverteret T-tak i 1. ekstremitetsafledning på elektrokardiogrammet hos patienter uden myokardieinfarkt. Spang (1954) angiver, at det altid er udtryk for myokardielidelse og støttes her af Ostrander (1970) samt af Kiessling, Schaaf & Lyle's påvisning af (1955 & 1964), at midaldrende mænd med disse abnormiteter som eneste tegn på cardio-vasculær sygdom har forøget mortalitet. Herimod står dog de talstærke opgørelser fra U.S. Air Force (Hiss, Averill & Lamb 1960) samt Nielsen's autopsimateriale (1963), der viste, at disse forandringer kan findes hos individer med normalt myokardium.

Variabel nr. 23: Denne variable betegner tilstedeværelse af ledningsforstyrrelser i elektrokardiogrammet ikke omfattet af de variable nr. 20 og 21. Gruppen omfatter således paroxystisk tachycardi, partielle og totale atrio-ventrikulære blok samt Adams-Stokes syndrom.

Variabel nr. 24: Denne binære variable betegner tilstedeværelse af kliniske, elektrokardiografiske eller røntgenologiske tegn på hjertelidelse ikke dækket af de variable nr. 16-23 incl.

Såvel det normale som det abnorme elektrokardiogram er defineret i overensstemmelse med kriterier fastlagt af Criteria Committee of the New York Heart Association og anvendt blandt andet i Framingham projektet

(Dawber, Kannel, Love & Streeper 1952). Beklageligvis foreligger der mig bekendt ingen undersøgelser over, hvor sensitiv og hvor specifik anamnese, stetoskopi, elektrokardiogram og røntgen af thorax er alene og i forskellige kombinationer ved diagnose af hjertelidelser. Philips, Chapman & Goerke (1953) undersøgte 2.252 tilfældigt udvalgte personer og fandt hjertelidelse hos 162. 80% heraf havde anamnestiske tegn på hjertelidelse, men det havde 31% af de hjertesunde også. Elektrokardiogrammet var abnormt hos 65% af de hjertelidende, men også hos 13% af de formodet hjertesunde. Man forstår kun alt for godt den irritation, som Blackburn, Keys, Simonson, Rautaharju & Punsar (1960) gav udtryk for efter påvisning af stor inter- og intraobservatør variation i klassifikation af elektrokardiogrammer: "Observing the hard fact of unreliability of repeat clinical measurements is a humbling experience, and one highly recommended." Det samme gælder for aflæsning af røntgenbilleder (Yerushalmy, Harkness, Cope & Kennedy 1950).

Bjurulf, Garlind & Sternby (1957) har ved en autopsiundersøgelse vist, at elektrokardiografiske tegn på myokardieinfarkt havde en specificitet på 94%, men en sensitivitet på kun 24% og en validitet på 63%. Anvendes også rytme- og overledningsforstyrrelser som diagnostiske kriterier, forøges sensitiviteten til 44% på bekostning af et fald i specificiteten til 65% og i validiteten til 45%. Pålidelighedskriterierne sensitivitet, specificitet og validitet er defineret i overensstemmelse med Burgess, Fejfar & Kagan (1962).

Variabel nr. 25: Denne variable betegner tilstedeværelse af kronisk lungelidelse (bronchitis, emfysem, asthma bronchiale, pneumokoniose eller tuberkulose), men uden større reduktion af legemlig aktivitet og med højest små mængder expectorat.

Variabel nr. 26: Denne variable betegner tilstedeværelse af kronisk lungelidelse med udtalt reduktion af legemlig aktivitet og/eller rigelig daglig expectoration.

Diagnosen er stillet på anamnese, klinik og røntgenundersøgelse, lejlighedsvis suppleret med undersøgelse af blodets ilt, kuldioxydindhold og pH. Rothfeld et al. (1965) har ganske vist angivet, at simple lungefunktionsundersøgelser er bedre egnede til forudsigelse af postoperative lungekomplikationer, men de har kun været sparsomt anvendt på dette materiale. Powers har i 1968 foreslået en 4 punkts inddeling af kroniske lungelidelser analog med inddelingen af hjertelidelser. Selv kunne han vise, at såvel den umiddelbare dødelighed som langtidsprognosen forringes med tiltagende sværhedsgrad. Inddelingen har dog ikke været egnet til anvendelse på retrospektive opgørelser.

Variabel nr. 27: Denne variable betegner tilstedeværelse af nyrelidelse uden forhøjelse af blod-urinstof, serum-kreatinin eller rest-kvælstof. Urinvejsinfektioner er kun medregnet, såfremt sikre tegn på nyrebeskadigelse forelå.

Variabel nr. 28: Denne variable betegner tilstedeværelse af nyrelidelse med forhøjelse af blod-urinstof, serum-kreatinin eller rest-kvælstof.

Variabel nr. 29: Denne variable betegner tilstedeværelse af anamnesticke eller objektive tegn på tidligere cerebralt vaskulært insult. Kun tilfælde med parese er medregnet. Opdeling efter ætiologi har ikke været mulig.

Variabel nr. 30: Denne variable betegner tilstedeværelse af senil eller arteriosclerotisk demens. Temporære konfusionstilstande er ikke medregnet, da de sædvanligvis har somatisk årsag og en langt bedre prognose (Roth & Kay 1962a). "In dementia -, the battle is lost from the beginning." (Roth 1959).

Variabel nr. 31: Denne variable betegner tilstedeværelse af anden psykose, psykopati eller intelligensdefekt.

Variabel nr. 32: Denne variable betegner tilstedeværelse af organisk nervelidelse ikke omfattet af de variable 29, 30 eller 33.

Variabel nr. 33: Denne variable betegner tilstedeværelse af paralysis agitans.

Variabel nr. 34: Denne variable betegner tilstedeværelse af kronisk leverlidelse, dog ikke extrahepatisk biliær obstruktion. Næsten alle tilfældene var cirrhose.

Variabel nr. 35: Denne variable betegner tilstedeværelse af diabetes mellitus. Der er dog ikke skelnet mellem kendte tilfælde og tilfælde, der først diagnosticeres under indlæggelsen. Der er heller ikke taget hensyn til varighed eller behandling.

Variabel nr. 36: Denne variable betegner tilstedeværelse af systolisk blodtryk over 180 mm Hg og/eller diastolisk tryk over 100 mm Hg ved mindst 2 målinger, dog ikke tilfælde, som falder ind under variabel 37.

Variabel nr. 37: Denne variable betegner tilstedeværelse af systolisk blodtryk over 200 mm Hg og/eller diastolisk tryk over 110 mm Hg ved mindst 2 målinger.

Jeg har med vilje givet afkald på betegnelsen hypertensio arterialis, idet der i litteraturen er ringe om overhovedet nogen enighed om afgrænsningen af det normale blodtryk hos gamle mennesker. Nogle anfører således, at alder + 100 stadig er et godt index for det systoliske tryk. Warburg anvender 160/100 som nedre grænse, Harris (1965) 170/100, Gordon & Waterhouse 160/95. Værdierne valgt i denne undersøgelse er derfor arbitrære, omend i nogenlunde overensstemmelse med Master, Garfield & Walters (1952).

Rutinemæssig måling af blodtryk ved indlæggelsen repræsenterer en grov og ustandardiseret bestemmelse. Den er dog mere anvendelig end man umiddelbart ville formode, og som sandsynliggjort af Køster (1968) også nogenlunde repræsentativ for populationens værdier.

Variabel nr. 38: Denne variable betegner tilstedeværelse af adipositas defineret som en mindst 20%'s overskridelse af normerne for højde, alder og køn. I tilfælde af manglende registrering af højde og/eller vægt er kun medregnet patienter, som i journalen blev betegnet som stærkt overvægtige. Standard reference tabeller var Hafnia Livsforsikringsselskabs væggtabel suppleret med Dokumenta Geigy (1960). Disse tabeller er næppe repræsentative, da livsforsikrede på samme tid er selvudvalgte og udvalgte af forsikringsselskaberne (Seltzer & Mayer 1967); men bedre opgørelser foreligger ikke. Som vist af såvel Florey (1970) som Seltzer, Stoudt, Bell & Mayer (1970) er relativ legemsvægt dog et dårligt udtryk for tilstedeværelse og sværhedsgrad af adipositas.

Variabel nr. 39: Denne binære variable betegner tilstedeværelse af fysiologisk undervægt, dvs. en vægt af højst 80% af de alders-, køns- og højdespecifikke normalværdier.

Variabel nr. 40: Denne variable betegner tilstedeværelse af større vægttab forud for indlæggelsen. Tabet skulle være mindst 10% af den habituelle vægt og indtruffet indenfor de sidste 6 måneder.

Det havde været bedre at anvende tabeller over idealvægten som standard for disse afvigelser fra den normale vægt, dvs. de vægte som er associeret med længst levetid. Det kræver imidlertid oplysning om legemsbygning, hvilket ikke var registreret i journalerne.

Variabel nr. 41: Denne variable betegner tilstedeværelse af hæmoglobinkoncentration under 11,8 gram pr. 100 ml., normal hydrering forudsat. Patienter med større blodtab ved eller umiddelbart forud for indlæggelsen er rubricerede som 1 i denne gruppe uanset den aktuelle hæmoglobinkoncentration.

Variabel nr. 42: Denne variable betegner tilstedeværelse af extracellulær eller universel dehydrering ved indlæggelsen.

Variabel nr. 43: Denne variable betegner tilstedeværelse af hypoproteinæmi, dvs. serum-protein-koncentrationer under 6,3 gram pr. 100 ml., normal hydrering forudsat.

Variabel nr. 44: Denne binære variable betegner tilstedeværelse af forstyrrelser i syre-base ligevægt, kalium-, natrium- eller chloridstofskiftet ikke dækket af variabel nr. 42.

Variabel nr. 45: Denne variable betegner tilstedeværelse af præoperativt erkendt malign lidelse som et komplicerende forhold, der er den kirurgiske hovedlidelse uvedkommende. Den udførte operation tjener hverken til radikal eller palliativ behandling af den maligne lidelse. Typiske tilfælde i gruppen er sutur af perforeret ulcus hos patient med leucæmi og osteosynthese af hoftebrud hos patient med mammacancer, hvorimod f. eks. anlæggelse af coecostomi ved obstruerende coloncancer ikke hører med i gruppen.

De sidste 7 uafhængigt variable dækker særligt komplicerende forhold ved den kirurgiske sygdom eller den anvendte behandling.

Variabel nr. 46: Denne variable angiver, at operationen er udført akut; men at tilfældet ikke hører ind under 47, 48 eller 49. Gruppen omfatter de fleste traumatiske læsioner, samt patienter opereret på ubekræftet mistanke om gastro-intestinal perforation, blødning, ileus, appendicit og lign.

Variabel nr. 47: Denne variable angiver, at operationen er udført akut for gastro-intestinal perforation.

Variabel nr. 48: Denne variable angiver, at operationen er udført akut for mekanisk ileus eller vaskulær mesenterial occlusion.

Variabel nr. 49: Denne variable angiver, at operationen er udført akut for svær blødning. Gruppen omfatter blødende ulcus og andre former for hæmatemese-melæna, ruptur af lever, milt eller nyre, samt læsion eller ruptur af større arterie.

Variabel nr. 50: Denne variable angiver, at der er udført formodet radikal operation for malign lidelse, dvs. at der ikke er efterladt makroskopisk tumorvæv.

Et bedre krav havde været mikroskopisk radikalitet, dvs. resektionsflader, regionale lymfeknuder etc. uden tumorvæv, men da disse histologiske undersøgelser ikke forelå hos alle patienter, kunne kriteriet ikke anvendes.

Variabel nr. 51: Denne variable angiver, at der er udført palliativ eller explorativ operation for malign lidelse, dvs. alle operationer på cancerpatienter, som ikke falder ind under enten variabel nr. 45 eller nr. 50.

Variabel nr. 52: Denne variable angiver, at den udførte operation var af langt større omfang end sædvanligt for pågældende operationsgruppe. Det gælder således pancreatico-duodenale resektioner i operationstype 4, totale gastrektomier i gruppe 1, totale colo-proktektomier i gruppe 2, cystektomier med urinafledende procedurer i gruppe 6 samt operationer på aorta i gruppe 15.

10. OPERATIONSGRUPPERNE

Den statistiske analyse burde naturligvis omfatte hver enkelt type operation for sig; men da der i materialet er udført mange hundrede forskellige operationer, ville de enkelte grupper oftest blive for små, og analysen belastet med insignifikante resultater som følge af utilstrækkelig materialestørrelse.

På den anden side er det sandsynligt, at forskellige operationer alt andet lige medfører forskellig operativ risiko. Der er større dødelighed og flere postoperative komplikationer ved langvarige indgreb med stort blodtab og udstrakt dissektion end ved små og kortvarige indgreb.

Som et kompromis blev materialet derfor primært opdelt i 16 operationsgrupper, der igen kunne opdeles ved hjælp af de uafhængigt variable nr. 46-52 incl. Hver patient er placeret i én og kun én af de 16 grupper, patienter med mere end 1 operation under samme indlæggelse er klassificeret efter den mest omfattende, eller i tvivlstilfælde efter den første.

Type 1: Denne gruppe omfatter alle operationer på ventrikel og duodenum. Indikationer og principper i de betydeligste undergrupper har været: Cancer ventriculi: Gastrektomi i operable tilfælde, ellers palliative indgreb (resektion eller anastomose), specielt i tilfælde med svær blødning, obstruktion, perforation eller intraktable smerter. Perforeret ulcus: Overforsyning hurtigst muligt. Massivt blødende ulcus: Subtotal resektion, i de seneste år dog fortrinsvis total vagotomi og drænage tillige med sutur eller excision. Stenosis pylori: Oftest subtotal resektion, i de første år dog gastro-enteroanastomose og i de sidste år pyloroplastik. Ukompliceret ulcus pepticum: Subtotal resektion eller vagotomi-drænage på indikation recidiverende eller intraktable smerter.

Gruppen omfatter desuden eksplorative laparotomier hos patienter med inoperabel cancer ventriculi, medens patienter opereret på mistanke om ventrikellidelse er rubricerede under type 5, hvis man fandt normale forhold.

Type 2: Denne gruppe omfatter alle operationer på tyndtarm, colon og rektum. Indikationer og principper i de almindeligste undergrupper har været: Mekanisk ileus: Hurtigst muligt den simpleste operative procedure, som effektivt kunne hæve obstruktionen. Eneste undtagelse udgjordes af manifest moribunde patienter. Cancer coli et recti: Resektion/amputation om overhovedet teknisk mulig, ellers aflastende colostomi. Tarmresektioner foretaget under operation for incarcereret hernie er rubricerede under type 8 samt under variabel 48.

Type 3: Denne gruppe omfatter alle appendektomier, dog ikke appendectomia per occasionem. Periappendiculære abscesser behandledes principielt konservativt med senere elektiv operation. Operationsindikationen har i øvrigt været meget vid, idet afdelingerne hellere har set op til 20% opereret på forkert diagnose end overset tilfælde med risiko for perforation og dermed forøget dødelighed.

Type 4: Denne gruppe omfatter alle operationer på galdeblære og ekstrahepatiske galdeveje. Indikationer og principper i de almindeligste undergrupper har været: Akut cholecystitis: Øjeblikkelig operation ved truende eller manifest perforation, ellers konservativ behandling med elektiv operation i rolig fase 6-8 uger senere. De øvrige tilfælde af galdestenssygdommen er opereret elektivt med cholecystektomi og eventuel choledocholithotomi hos alle med symptomer og uden svære kontraindikationer. Entero-biliære anastomoser udført for benigne lidelser er tillige rubriceret under variabel 52, medens de for maligne er rubriceret under 52 samt enten 50 eller 51.

Type 5: Denne gruppe omfatter alle andre laparotomier samt lumbale sympatektomier. Hovedparten udgøres af gynækologiske laparotomier samt explorative indgreb, ikke medregnet i grupperne 1-4. Operationer på lever og milt, herniotomia diafragmatica samt indgreb på pancreas udgør resten.

Type 6: Denne gruppe omfatter alle operationer på binyrer, nyrer, ureteres og blære, prostatektomier dog undtaget. Cystektomier med urinafledende procedurer er tillige rubricerede under variabel 52.

Type 7: Denne gruppe omfatter transvesikale og retropubiske prostatektomier for såvel benigne som maligne prostatalidelser, sidstnævnte er også rubriceret under variabel 50 eller 51. Operationsindikationerne har været vide, omfattende urinretention, større residualurin eller generende symptomer i øvrigt. Eneste betydende kontraindikation var svær, behandlingsresistent nyreinsufficiens. Alle operationer er foretaget elektivt. Transurethral resektion er næsten udelukkende foretaget for cancer. Indgrebet er rubriceret under type 14.

Type 8: Denne gruppe omfatter alle herniotomier samt inguinale operationer for hydrocele eller sygdomme i testis og epididymis. Næsten alle patienter med symptomgivende hernie har fået tilbudt operation. Incarcererede hernier er tillige rubricerede under variabel 48 ved manifest ileus, eller under variabel nr. 46.

Type 9: Denne gruppe omfatter alle opererede tilfælde af hoftefraktur, dvs. fraktur i collum femoris, trochanterregionen og højt subtrochantært. Næsten alle patienter med ikke-indkilede brud er opereret. Mediale collumfrakturer er opereret med Sven Johansson's søm eller med alloplastik (Austin-Moore protese), medens de øvrige er opereret med McLaughlin's søm og skinne. Re-osteosynteser såvel som operationer for pseudarthrose eller caputnekrose er rubricerede under type 14.

Type 10: Denne gruppe omfatter alle andre osteosynteser, dvs. af femurskafte og -kondyler, patella, tibia, ankel, calcaneus, humerus, antebrachium og bækken. Næsten alle er udført akut og derfor tillige rubriceret under variabel 46.

Type 11: Denne gruppe omfatter neurokirurgi, dvs. indgreb på cerebrum, meninges og medulla spinalis.

Type 12: Denne gruppe omfatter thoraxkirurgi, næsten udelukkende thorakotomi for lunge- eller oesophaguscancer.

Type 13: Denne gruppe omfatter alle ublodige repositioner af frakturer og luxationer udført på indlagte patienter og under universel anæstesi. Næsten alle er udført akut og derfor tillige rubriceret under variabel 46.

Type 14: Denne gruppe omfatter forskellige små og mellemstore indgreb, dvs. operationer på mammæ og glandula thyreoidea, operationer for varicer og ano-rektale lidelser, absceskirurgi samt hovedparten af plastik- og ortopædisk-kirurgiske indgreb.

Type 15: Denne gruppe omfatter arteriekirurgi, (dvs. embolektomier, endarterektomier og by-pass procedurer), samt amputation på crus eller femur for vaskulær insufficiens.

Type 16: Denne gruppe består af vaginale operationer for genital prolaps.

11. UNDTAGELSER

I kodeforskriften var yderligere indført 4 uafhængigt variable, som skulle dække visse undtagelsessituationer. De blev indført for at muliggøre eksklusion af patienter fra hele den statistiske analyse eller fra dele heraf.

Undtagelse 1: Denne gruppe omfatter anæstesidødsfald samt andre letalt forløbende diagnostisk-terapeutiske fejl. Tilfældene skulle kunne udelukkes fra analysen, da de muligvis er uforudsigelige ud fra patientens karakteristika. Det drejede sig kun om i alt 13 tilfælde, hvilket dog kun viser en af svaghederne ved retrospektive opgørelser. Der har nok været flere.

Undtagelse 2: Denne gruppe omfatter 42 tilfælde af intraktable og hurtigt fatale sygdomme, hvor operation alene blev udført i det forgæves håb, at diagnosen var forkert. Det drejer sig om mesenterial vaskulær occlusion med udstrakt tarmgangræn, udbredte leverdilacerationer samt svære traumatiske hjernelæsioner. Tilfældene skulle kunne udelukkes fra analysen, da disse dødsfald ville indtræffe uanset patientens øvrige tilstand, og derfor være uforudsigelige ud fra præoperative karakteristika.

Undtagelse 3: Denne gruppe omfatter 227 patienter opereret under profylaktisk antikoagulationsbehandling. Det drejer sig om alle elektive indgreb på arterier samt om hoftebrud opereret efter 1/1 1966. Tilfældene skulle kunne udelukkes fra analysen af thrombo-emboliske komplikationer, men ikke fra den øvrige del af analysen. Udelukkelsen kan medføre "bias", idet disse patienter kunne være specielt thrombose-disponerede. Deres antal var dog så ringe, at fejlen næppe har større betydning.

Undtagelse 4: Denne gruppe omfatter operationer i svært kontamineret felt, f. eks. peritonitis. Tilfældene skulle kunne udelukkes alene fra analyse af sårkomplikationerne, da der uanset patientens øvrige tilstand vil være en høj risiko for sårinfektion. Det drejede sig om i alt 138 tilfælde.

12. FORBEHOLD VED REGISTRERINGEN

"The fallibility of routinely collected data is fairly widely recognized, but even material carefully obtained under research conditions is more susceptible than is generally realized to gross errors occurring at one of the stages

of measurement, recording and transscription." (Healy 1968). For de fleste af de uafhængigt variable foreligger en diagnostisk usikkerhed med mulighed for systematisk "bias", idet ikke alle nødvendige oplysninger og undersøgelser forelå hos alle patienter. Det gjaldt således røntgen af thorax, serumelektrolytter og serum-kreatinin samt leverfunktionsundersøgelser. Beslutningen om, at disse patienter skulle rubriceres som negative med hensyn til pågældende variable er arbitrær, men forekommer mig bedste løsning af flere mulige. Mere systematisk statistisk-matematisk er problemet omkring "missing observations" i multivariat statistik behandlet af blandt andet Afifi & Elashoff (1966), Jackson (1968) og Dagenais (1971).

I visse tilfælde er fejlproblemet søgt reduceret gennem anvendelse af meget strenge kriterier, således f. eks. myokardieinfarkt, angina pectoris, cerebrale vaskulære insulter og adipositas. Grupperne omfatter derfor overvejende de sværeste tilfælde, medens der blandt patienter klassificerede som værende uden disse komplicerende tilstande, må være nogle lettere tilfælde.

Materialets natur har gjort det umuligt at vurdere de udførte laboratorieundersøgelseres nøjagtighed. Det er imidlertid velkendt, at rutineundersøgelser af denne art, såvel som røntgenundersøgelser, elektrokardiografi og lign. kan være behæftede med endog store fejl (Belk & Sunderman 1947, Yerushalmy 1969). Hertil kommer så problemerne omkring afgrænsningen af normalområderne (Murphy 1966, Gräsbeck & Fellman 1968, Elveback, Guillier & Keating 1970).

Flere af de anførte binære, uafhængigt variable er i virkeligheden kontinuerede, således vægt, hæmoglobin, blodtryk, serum-kreatinin, kalium, natrium, klorid og bicarbonat. I analysen er de behandlet som binære, kvalitative variable med skarp grænse mellem normale og abnorme værdier. Det var hensigtsmæssigt, da fordelingerne var ukendte eller i det mindste statistisk set besværlige, og det har medført en vis reduktion i antallet af misklassificerede patienter i tilfælde af fejl eller usikkerhed i analyser og diagnose. Således vil en patient med en hæmoglobinkoncentration på 5 gram pr. 100 ml. korrekt blive klassificeret som anæmisk under variabel nr. 41, selv om analysen er behæftet med væsentlig fejl. Prisen for disse fordele har været et tab af information. Således skelner analysen af nyreinsufficiens (variabel nr. 28) ikke mellem patienter med serum-kreatinin på 1,5 mg pr. 100 ml. og patienter med 8,5 gr. pr. 100 ml., selv om de sikkert frembyder forskellig operativ risiko.

Hvor megen information, der herved er tabt, vides ikke. Dette statistisk set interessante og væsentlige problem er utilstrækkeligt behandlet såvel i statistisk som medicinsk litteratur. Cox (1957) analyserede en monovariat, normal fordeling, dvs. en særligt simpel situation. Han fandt, at optimal

deling af den variable i 2 kategorier retinerede 63,7% af den samlede information. Deling i 3 kategorier retinerede 81% og i seks 94%. Der findes formler til beregning af det optimale delingspunkt, men Cox fandt, at deling med lige hyppigheder bevarede næsten optimal mængde information. En lidt mere dybtgående analyse af problemet er publiceret af Cochran & Hopkins i 1961; men undersøgelser brugbare på dette materiale foreligger ikke, da de variable sjældent om overhovedet nogensinde er normalfordelte. Man må formode, at transformation fra kontinuert til binær variabel har resulteret i tab af omkring 1/3 af informationen, om ikke mere. Men det kunne næppe undgås.

Det har ikke været muligt systematisk at vurdere de diagnostiske kriteriers sensitivitet, specificitet og validitet. Jeg har derfor ikke på dette materiale kunnet afgøre, hvor stort et bidrag f.eks. variabel nr. 22 (abnorm T-tak) yder til diagnosen af coronar hjertelidelse. Jeg ved hverken, hvor ofte den findes ved coronar hjertelidelse, eller hvor ofte coronar hjertelidelse medfører abnormiteter i T-takkerne. Til brug for forudsigelser som denne er det imidlertid af underordnet betydning. Hvis abnormiteterne ved denne undersøgelse og i den anførte definition findes associeret til forøget operativ risiko, kan denne variable bruges til forudsigelse af postoperative dødsfald og komplikationer, uanset hvilke abnormiteter, den beskriver, og uanset hvor godt den beskriver. Hvis stigende umbilicaldiameter er associeret med stigende risiko, kan det bruges til forudsigelser, selv om man naturligvis ikke nødvendigvis vil kunne eliminere risiko gennem f.eks. operativ reduktion af umbilicaldiameteren.

Tabellerne 9-13 incl. giver en oversigt over hyppigheden af de forskellige afhængigt og uafhængigt variable i de forskellige operationstyper og i hele materialet under ét.

Tabel 9. De 8 afhængigt variables fordeling indenfor de første 8 operationsgrupper

(1: ventrikel, 2: tarm 3: appendix 4: galdeveje 5: abdomen i øvrigt 6: urinveje 7: prostata 8: hernier)

Afhængigt variabel	Operationstype nr.							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1: Død indenfor 0-14 døgn	51 (11,9%)	108 (16,2%)	10 (4,7%)	49 (8,5%)	19 (9,6%)	15 (5,5%)	49 (4,9%)	34 (3,8%)
2: Død indenfor 0-30 døgn	60 (14,0%)	120 (18,0%)	11 (5,2%)	54 (9,4%)	20 (10,1%)	18 (6,6%)	58 (5,8%)	35 (3,9%)
3: Død indenfor 0-90 / døgn	71 (16,5%)	138 (20,8%)	14 (6,6%)	67 (11,6%)	25 (12,6%)	35 (12,8%)	84 (8,4%)	39 (4,4%)
4: Død indenfor 0-180 døgn	88 (20,5%)	164 (24,7%)	16 (7,5%)	87 (15,1%)	29 (14,6%)	48 (17,5%)	92 (9,2%)	44 (4,9%)
5: Cardial komplikation	33 (7,7%)	57 (8,6%)	7 (3,3%)	26 (4,5%)	4 (2,0%)	10 (3,6%)	38 (3,8%)	13 (1,5%)
6: Pulmonal komplikation	39 (9,1%)	73 (11,0%)	12 (5,6%)	53 (9,2%)	10 (5,1%)	18 (6,6%)	86 (8,6%)	37 (4,1%)
7: Trombo-embol. komplikat.	17 (4,0%)	40 (6,0%)	8 (3,8%)	14 (2,4%)	1 (0,5%)	10 (3,6%)	58 (5,8%)	19 (2,1%)
8: Sårkomplikation	30 (7,0%)	94 (14,1%)	62 (29,1%)	33 (5,7%)	6 (3,0%)	25 (9,1%)	98 (9,8%)	32 (3,6%)
I alt antal patienter	430	665	213	576	198	274	1.000	893

Tabel 10. De 8 afhængigt variables fordeling indenfor de sidste 8 operationsgrupper

(9: fract. coll. fem. 10: øvr. osteosynth. 11: neuroking. 12: thoraxking. 13: reposit. 14: mindre op.
15: arteriekirurg. 16: genit. prolaps.)

Afhængigt variabel	Operationstype nr.							
	9	10	11	12	13	14	15	16
1: Død indenfor 0-14 døgn	84 (9,1%)	16 (5,3%)	28 (18,5%)	6 (6,1%)	10 (3,4%)	31 (2,4%)	38 (10,8%)	1 (0,4%)
2: Død indenfor 0-30 døgn	102 (11,0%)	21 (7,0%)	31 (20,5%)	7 (7,1%)	10 (3,4%)	36 (2,8%)	46 (13,1%)	1 (0,4%)
3: Død indenfor 0-90 døgn	174 (18,8%)	31 (10,3%)	39 (25,8%)	13 (13,3%)	18 (6,2%)	72 (5,6%)	77 (21,9%)	1 (0,4%)
4: Død indenfor 0-180 døgn	229 (24,8%)	38 (12,6%)	46 (30,5%)	24 (24,5%)	24 (8,2%)	112 (8,7%)	110 (31,3%)	2 (0,8%)
5: Cardial komplikation	39 (4,2%)	10 (3,3%)	9 (6,0%)	4 (4,1%)	5 (1,7%)	12 (0,9%)	23 (6,5%)	1 (0,4%)
6: Pulmonal komplikation	79 (8,5%)	21 (7,0%)	15 (9,9%)	14 (14,3%)	9 (3,1%)	29 (2,2%)	10 (2,8%)	3 (1,1%)
7: Thrombo-embol. komplikat.	34 (3,7%)	14 (4,6%)	6 (4,0%)	5 (5,1%)	7 (2,4%)	10 (0,8%)	11 (3,1%)	2 (0,8%)
8: Sårkomplikation	63 (6,8%)	7 (2,3%)	1 (0,7%)	7 (7,1%)	0 (0,0%)	37 (2,9%)	31 (8,8%)	8 (3,0%)
I alt patienter	925	302	151	98	291	1.291	352	263

Tabel 11. De uafhængigt variables fordeling indenfor de første 8 operationsgrupper

(1: ventrikel 2: tarm 3: appendix 4: galde 5: abd.iøvr. 6: urinveje 7: prostata 8: hernier).

Afhængigt variabel		Operationstype nr.							
nr.	art	1	2	3	4	5	6	7	8
9:	Mand	274 (63,7%)	360 (54,1%)	122 (57,3%)	170 (29,5%)	50 (25,3%)	219 (79,9%)	1.000 (100 %)	723 (81,0%)
:	Kvinde	156	305	91	406	148	55	0	170
Indlæggelsesår (gennemsnit)		1962	1961	1961	1962	1962	1961	1960	1962
11:	Alder (gennemsnit)	76	76	75	75	75	75	76	76
12:	Hjertelidelse gr. 1	65	82	15	70	23	39	191	140
13:	- gr. 2	91	151	43	141	31	65	212	147
14:	- gr. 3	37	96	13	54	14	20	140	60
15:	- gr. 4	5	8	4	2	2	3	9	8
16:	hjerterforstørrelse	61	122	26	111	26	45	174	110
17:	gammelt infarkt	13	30	4	17	3	12	33	24
18:	frisk infarkt	5	4	0	0	2	0	1	0
19:	angina pectoris	14	26	7	27	4	9	45	30
20:	grenblok	28	45	11	34	4	12	94	60
21:	atrieflimren	17	36	6	29	8	11	46	31
22:	T-tak abn.	106	176	40	130	41	66	251	173
23:	ledn.forstyr. i øvrigt	8	8	2	8	1	2	21	13
24:	hjertelidelse i øvrigt	0	1	0	0	0	0	0	0
25:	let lungelidelse	21	42	15	21	5	11	60	68
26:	svær -	2	9	1	4	3	2	21	15
27:	let nyrelidelse	9	25	6	37	8	59	44	26
28:	nyreinsufficiens	17	18	5	13	5	30	68	16
29:	cerebrovascul. insult	6	22	12	9	5	8	24	15
30:	senil demens	15	42	11	17	4	14	51	50
31:	andre psyk. sygd.	0	2	0	0	3	0	4	4
32:	organ. nerveidelse	0	0	0	0	2	0	4	2
33:	paralysis agitans	1	1	0	1	1	0	10	3
34:	leverlidelse	6	1	0	17	11	0	3	3
35:	diabetes mellitus	16	32	7	33	7	8	40	23
36:	let hypertension	15	21	6	30	4	16	51	31
37:	svær -	2	17	5	8	2	9	31	20
38:	adipositas	54	126	45	134	54	62	185	111
39:	undervægt	32	36	5	25	7	12	40	41
40:	vægttab	85	55	3	25	10	4	8	7
41:	anæmi	207	167	21	89	39	60	82	40
42:	dehydrering	72	178	38	93	12	5	15	70
43:	hypoproteinæmi	44	55	5	29	5	3	5	7
44:	syre-base-elekt.	26	57	5	18	5	4	4	16
45:	kompl. malignitet	4	14	5	5	2	7	16	25
46:	akut operation	0	3	111	31	23	17	1	88
47:	gastro-intest. perfor.	54	50	89	61	5	1	0	3
48:	ileus	0	240	0	0	3	0	0	134
49:	blødning	71	1	0	1	12	0	0	0
50:	radikal op. cancer	77	264	0	7	21	67	1	0
51:	palliativ - -	106	224	0	66	20	35	72	0
52:	særligt stor op.	23	5	0	42	4	13	0	5

Tabel 12. De uafhængigt variables fordeling indenfor de sidste 8 operationsgrupper

(9: fract. coll. fem. 10: øvr. osteosynth. 11: neurokirg. 12: thoraxkirg. 13: reposit.
14: mindre op. 15: arteriekirurgi 16: genit. prolaps.)

Afhængigt variabel		Operationstype nr.							
nr.	art	9	10	11	12	13	14	15	16
9:	Mand	257 (27,8%)	110 (36,4%)	95 (62,9%)	64 (65,3%)	79 (27,1%)	646 (50,0%)	179 (50,9%)	0 (0,0%)
:	Kvinde	668	192	56	34	212	645	173	263
Indlæggelsesår (gennemsnit)		1960	1961	1962	1964	1960	1961	1962	1961
11:	Alder (gennemsnit)	79	76	74	74	77	76	77	74
12:	Hjertelidelse gr. 1	146	39	12	12	29	168	49	43
13:	- gr. 2	271	72	36	14	49	265	88	48
14:	- gr. 3	113	26	4	13	19	119	95	12
15:	- gr. 4	20	0	1	1	2	17	21	2
16:	hjerterforstørrelse	225	40	23	8	32	209	133	22
17:	gammelt infarkt	25	3	2	0	6	49	35	3
18:	frisk infarkt	0	0	0	0	1	4	10	2
19:	angina pectoris	45	6	3	1	13	62	32	6
20:	grenblok	69	21	9	3	6	68	45	11
21:	atrieflimren	54	10	3	6	11	61	65	3
22:	grenblok	277	71	22	19	52	272	86	56
23:	ledn. forstyr. i øvrigt	25	2	2	8	2	17	9	4
24:	hjertelidelse i øvrigt	1	0	0	0	0	0	0	0
25:	let lungelidelse	45	14	8	6	8	57	20	7
26:	svær -	10	2	3	3	1	19	7	3
27:	let nyrelidelse	50	16	7	4	11	59	33	15
28:	nyreinsufficiens	23	4	2	4	3	45	25	0
29:	cerebrovasc. insult	48	6	16	2	10	24	21	3
30:	senil demens	198	27	13	1	25	85	73	11
31:	andre psyk. sygdomme	2	2	2	0	0	4	0	3
32:	organ. nervelidelse	7	0	5	0	2	5	3	0
33:	paralysis agitans	14	2	19	0	2	4	2	1
34:	leverlidelse	5	2	3	1	1	4	3	0
35:	diabetes mellitus	52	17	6	2	11	71	89	22
36:	let hypertension	45	14	1	1	20	74	18	18
37:	svær -	44	10	4	0	8	53	19	14
38:	adipositas	139	47	20	15	47	304	58	113
39:	undervægt	41	8	4	8	5	47	22	3
40:	vægttab	29	4	3	15	4	31	17	0
41:	anæmi	246	71	15	28	54	172	71	15
42:	dehydrering	14	2	2	6	1	15	9	0
43:	hypoproteinæmi	4	1	0	2	1	9	1	0
44:	syre-base-elekt.	3	1	1	0	0	5	2	0
45:	kompl. malignitet	27	16	3	0	5	50	8	1
46:	akut operation	3	151	54	12	236	252	71	1
47:	gastro-intest. perfor.	-	-	-	-	-	-	-	-
48:	- blødn.	-	-	-	-	-	-	-	-
49:	ileus	-	-	-	-	-	-	-	-
50:	radikal op. cancer	0	0	4	31	0	181	0	3
51:	palliat. op. cancer	0	0	23	26	0	135	0	2
52:	særligt stor op.	1	1	0	7	0	37	5	0

Tabel 13. Afhængigt og uafhængigt variables forekomst i det samlede materiale

Variabel nr.	Absolutte antal	Relativ hyppighed
1: død 0-14 døgn postop.	549	6,9%
2: død 0-30 døgn postop.	630	8,0%
3: død 0-90 døgn postop.	898	11,3%
4: død 0-180 døgn postop.	1.153	14,6%
5: cardial komplikat.	291	3,7%
6: pulmonal komplikat.	508	6,4%
7: thrombo-embol. komplikat.	256	3,2%
8: sårkomplikation	534	6,7%
9: køn: mand	4.348	54,9%
køn: kvinde	3.574	45,1%
10: indlæggelsesår (gennemsnit)	1961	
11: gennemsnitlig alder	76	
12: hjertelidelse gr. 1	1.123	14,2%
13: - gr. 2	1.724	21,8%
14: - gr. 3	800	10,1%
15: - gr. 4	105	1,3%
16: hjerteforstørrelse	1.366	17,2%
17: gammelt infarkt	259	3,3%
18: frisk infarkt	29	0,4%
19: angina pectoris	330	4,2%
20: grenblok	520	6,6%
21: atrieflimren	397	5,0%
22: T-tak abnorm.	1.838	23,2%
23: ledn. forst. i øvrigt	132	1,1%
24: hjertelidelse i øvrigt	2	0,0%
25: let lungelidelse	408	5,2%
26: svær -	105	1,3%
27: let nyrelidelse	400	5,0%
28: nyreinsufficiens	278	3,5%
29: cerebrovascul. insult	231	2,9%
30: senil demens	637	8,0%
31: andre psyk. sygdomme	26	0,3%
32: organ. nerverlidelse	30	0,4%
33: paralysis agitans	61	0,8%
34: leverlidelse	60	0,8%
35: diabetes mellitus	436	5,5%
36: let hypertension	365	4,6%
37: svær -	246	3,1%
38: adipositas	1.514	19,1%
39: undervægt	336	4,2%
40: vægttab	300	3,8%
41: anæmi	1.377	17,4%
42: dehydrering	532	6,7%
43: hypoproteinæmi	162	2,0%
44: syre-base-elekt.	147	1,9%
45: kompl. malignitet	188	2,4%
46: akut operation	1.054	13,3%
47: gastro-intest. perforat.	263	3,3%
48: ileus	377	4,8%
49: blødning	85	1,1%
50: radikal operat. cancer	657	8,3%
51: palliativ - -	709	8,9%
52: særligt stor operation	143	1,8%

KAPITEL 4

Statistisk metode

1. PROBLEMSTILLING

Selv om det sjældent præciseres, forudsætter næsten alle hidtidige undersøgelser over operativ risiko, at associationen mellem risiko og en bestemt faktor såsom alder, køn, hjertelidelse, akut operation eller diabetes kan analyseres uden hensyn til alle de andre faktorer, som kan influere på operativ risiko. Det gælder således hovedparten af de i kapitel 2 anførte undersøgelser. Denne forudsætning er naturligvis urealistisk. De øvrige risikofaktorer må kontrolleres under selve den analytiske procedure.

Det kan principielt gøres på flere forskellige måder. Bedst kendt er den eksperimentelle, hvor de uvedkommende variable bevidst fikseres eller elimineres. Metoden er uanvendelig her, da det hverken er teknisk muligt at fjerne komplicerende lidelser fra patienterne eller etisk tilladeligt at påføre dem. Såfremt de uvedkommende variable er uden indbyrdes korrelation, kan deres effekt elimineres enten gennem parring af patienterne eller gennem kovariansanalyse. I praksis kombineres disse metoder ofte, således at man parrer patienterne med hensyn til visse variable og laver kovariansanalyse på resten. Da de fleste faktorer med indflydelse på operativ risiko imidlertid er korrelerede, er metoden uanvendelig.

Krydsklassifikation af materialet med hensyn til alle variable og separat udregning af associationen mellem variabel og risiko i hver eneste celle for sig er en teoretisk set fristende metode, der ikke stiller forudsætninger til de variables natur. Til gengæld stiller den store krav til materialets størrelse. Således vil analyse af blot 20 binære variable give $2^{20} = 1.048.576$ forskellige celler, og således kræve op mod 100 millioner patienter.

For indeværende er det således umuligt at analysere de enkelte risikofaktorer ud fra et kausalt synspunkt. Hvorvidt det overhovedet er muligt i sådanne kliniske undersøgelser, er et fascinerende spørgsmål, som er vist væsentlig interesse (Wold 1956, Eklund 1959), men aldrig løst. Hermed er imidlertid ikke påstået, at der ikke kan drives relevant klinisk forskning

over emnet operativ risiko. Det må være muligt at analysere problemkomplekset således, at man kan identificere risikofaktorer eller konstellationer heraf associeret med bestemte ændringer i postoperativ mortalitet og morbiditet. Man skulle hermed kunne udpege patienter, som frembyder særlig risiko, selv om man ikke kan gøre rede for kausalitetskæden mellem risikofaktorer og dødsfald. En sådan analyse vanskeliggøres imidlertid af, at der er mange risikofaktorer i forhold til de materialestørrelser, man kan opnå, samt af korrelationer mellem disse variable. Hittidige undersøgelser har ignoreret disse vanskeligheder og har følgelig ikke været nogen større succes.

Indeværende undersøgelse er et forsøg på analyse af problemerne omkring operativ risiko ud fra principper, som forekommer både klinisk og logisk mere rigtige end de hidtil anvendte. Arbejdshypotesen er, at operativ risiko er resultanten af et antal forhold ved patient, sygdom og behandling. Det må være en rimelig hypotese, da hittidige undersøgelser har vist, at postoperative dødsfald og komplikationer hverken kan betragtes som tilfældige eller som forårsagede af et enkelt eller nogle få forhold. Hypotesens matematiske udtryk er:

$$Y = f(X_1, X_2, X_3, \dots, X_k)$$

hvor

Y er operationens udfald: overlevelse, død eller komplikation

X_1 er en variabel, som kan øve indflydelse på operationens udfald

k er det samlede antal uafhængigt variable X

f angiver, at Y er en funktion af de k uafhængigt variable.

Y og nogle af X 'erne kan observeres; men k og de resterende X er ukendte, fligeledes. Ligningen er derfor uløselig. Et skøn er imidlertid muligt, hvis visse forudsætninger er opfyldt; men der er en invers relation mellem forudsætninger og værdi. Jo strengere forudsætninger man vil gøre (f. eks. multivariat, homoscedastisk normalfordeling uden fejl i de variable), jo mere præcis kan relationen formuleres, men jo dårligere vil forudsigelserne passe i virkeligheden, der ikke er nogen fejlfri, homoscedastisk, multivariat normalfordeling. Formålet med denne undersøgelse er da at vurdere, i hvor høj grad en bestemt model med ret strenge forudsætninger (multipel regressionsanalyse), som ikke altid opfyldes, er anvendelig til forudsigelse af operativ risiko. Forudsætningerne om X og k er anført i kapitel 3. Dette kapitel gennemgår valget af f samt løsningen af den resulterende ligning.

2. MULTIVARIATE ANALYSER

Statistiske modeller og formelsystemer, som anvendes til analyse af rela-

tioner mellem multiple variable registrerede for hvert individ i en gruppe, betegnes multivariate analyser. Fælles for dem alle er, at de variable analyseres samlet som ét system. De væsentligste er anført nedenfor. Definitionerne er trods en vis overlapning og marginal uskarphed holdt nær op ad Kendall & Buckland (1967).

Faktor analyse er betegnelsen for en gruppe procedurer, som har til formål at reducere et større antal korrelerede variable til et mindre antal ukorrelerede, der dog ofte er rent hypotetiske og klinisk uanvendelige begreber (Kendall 1957, Harman 1960, Cooley & Lohnes 1962, Cattell 1965, Überla 1968). Metodens værdi og anvendelighed er alt i alt omdiskuteret (Mainland 1968). Principal coordinates, principal components og canonical analysis er modeller nært beslægtede med faktor analyse (Seal 1964, Gower 1967).

Cluster analysis er betegnelsen for en dårligt defineret gruppe af procedurer, som tjener til opdeling af en gruppe individer i undergrupper på basis af fælles lighedspunkter (Zinsser & Bonner 1962, Hayhoe, Quaglino & Doll 1964).

Multivariat analyse af varians betegner simpelthen sædvanlig variansanalyse udført med multiple variable. Den kan med fordel udføres med kovarianskontrol (Cooley & Lohnes).

Fælles for alle disse modeller er, at de alene beskæftiger sig med relationerne mellem de uafhængigt variable indbyrdes. De er derfor mindre egnede til den forhåndenværende problemstilling.

Bayes' theorem stammer fra 1763. I forhold til de andre er det en ganske simpel formel med kombination af nogle sandsynligheder. Den tjener til beregning af sandsynligheden for en begivenhed, når forekomsten af en række andre kausale eller i det mindste forudgående begivenheder er givet (Cornfield 1967a). Umiddelbart forekommer den velegnet til analyse af operativ risiko; men er i virkeligheden uanvendelig, fordi den helt urealistisk forudsætter uafhængighed mellem risikofaktorerne.

Diskriminantanalyse er betegnelsen for en metode, som bestemmer individers tilhørsforhold til grupper på basis af multiple målinger foretaget på hvert enkelt individ. Men hvor cluster analysis benyttede et materiale til konstruktion af kategorier, forudsætter diskriminantanalysen, at materialet allerede er rubriceret i veldefinerede, gensidigt exclusive og exhaustive grupper (Fisher 1936, Brown 1947, Bryan 1951, Rulon 1951, Kendall, Cornfield 1967b, Lachenbruch & Mickey 1968, Pipberger, Klingeman & Cosma 1968).

Multipel korrelations- og regressionsanalyse er betegnelsen for en metode, som analyserer relationen mellem et enkelt forhold, kaldet den afhængigt variable, og en gruppe, kaldet de uafhængigt variable. Den er nært be-

slægtet med diskriminantanalyse, idet metoderne til en vis grad har fælles forudsætninger og beregninger. Men hvor diskriminantanalysen anvendt til forudsigelse af operativ risiko ville afgøre, om en given patient "lignede" de postoperativt døde mere end de postoperativt overlevende, vil multipel regressionsanalyse direkte give patientens sandsynlighed for død (Rulon 1950). Derfor er den blevet foretrukket til denne analyse.

De anførte multivariate analyser har allerede fundet nogen anvendelse indenfor biologien. Nogle af de væsentligste arbejder og anvendelsesområder skal nævnes:

Faktoranalysen har hidtil haft sit væsentligste anvendelsesområde indenfor psykiatri og psykologi (Bochnik 1963). Den er dog også anvendt ved studier over myokardieinfarkter (Lemlich & Ziffer 1964), til vurdering af behandlingseffekten ved paralysis agitans (Petrinovich & Hardyck 1964), ved vurdering af symptomers betydning for diagnosen af lupus erythematosus disseminatus (Mustakallio, Lassus & Putkonen 1966), ved studier over Besnier's prurigo (Mustakallio 1966) samt ved analyse af kardiovaskulære tests (Cureton & Sterling 1964).

Multivariat analyse af varians er anvendt af Grizzle (1964) til vurdering af behandlingsresultater ved kronisk leukæmi og af Bodvall & Övergaard (1967) i et forsøg på identifikation af patienter med postkolecystektomisymp-tomer. Multivariat analyse af kovarians er anvendt af Wells, Greenberg & Donnelly (1958) i "The North Carolina Fetal and Neonatal Death Study", samt af Myers, Axtell & Zelen (1966) i studier over prognostiske faktorer hos patienter med cancer mammae.

Cluster analyse blev anvendt i Lemlich's undersøgelser over myokardieinfarkter (1965) og i Mustakallio's undersøgelse over relationen mellem blodets antistafylolysintiter og hudens barrierefunktion. Metoden har dog fundet sit væsentligste anvendelsesområde indenfor sygdomsklassifikation og differentialdiagnostik (Zinsser & Bonner, Hayhoe et al.). Det samme er tilfældet med Bayes' theorem, som dog også er anvendt i et forsøg på forudsigelse af prognosen ved reumatisk hjertelidelse (Yarnall 1965). Litteraturen om metodens anvendelse i diagnostik er meget omfattende (Warner, Toronto, Veasey & Stephenson 1961, Mount & Evans 1963, Overall & Williams 1963, Rinaldo, Scheinok & Rupe 1963, Templeton, Simmons & Lehr 1968, Youker, Welin & Main 1968).

Diskriminantanalysen, som indførtes af Fisher i 1936, har væsentligst fundet anvendelse som taxonomisk metode indenfor zoologi, botanik, antropometri og pædagogik (Tiedeman 1951, Bronowski & Long 1952, Hills 1967, Harris, Bargmann, Braucher & Booth 1970). Oyama & Tatsuoaka (1956) synes at være de første, som har anvendt metoden i lægevidenskaben. De brugte den til forudsigelse af recidiv af lungetuberkulose ud fra 13 variable.

Anvendt prospektivt på et kontrolmateriale gav formelen korrekt svar hos 220 ud af 300.

Breneman (1963) anvendte metoden til forudsigelse af postoperative thrombo-emboliske komplikationer. Hans materiale omfattede 113 patienter med disse komplikationer og 126 uden. De variable var alder, vægt, præanæstetisk og postoperativ immobilisation, tidligere operationer samt en "venous clotting factor". Han var i stand til korrekt at forudsige 93% af de faktisk forekommende thrombo-emboliske komplikationer; men måtte da tillige forudsige komplikationer hos 45% af kontrolmaterialet. Analysen kunne således opnå høj sensitivitet alene på bekostning af specificiteten. Udover materialets lidenhed kan forklaringen på de upræcise forudsigelser ligge i det vagt definerede begreb "venous clotting factor".

Herudover har diskriminantanalysen været anvendt til at forudsige udvikling af coronarsclerose ud fra biokemiske, arvelige og antropometriske karakteristika (Gertler, Woodbury, Gottsch, White & Rusk 1959, Chapman, Coulson, Clark & Borun 1971), til udvælgelse af mammacancerpatienter til adrenalektomi eller hypofysektomi ud fra urinens indhold af 17-hydroxykortikosteroider og ætiokolanolon (Bulbrook, Greenwood & Hayward 1960, Armitage, McPherson & Copas 1969, Wilson, Crocker, Fairgrieve, Bartholomay, Emerson & Moore 1967), til analyse af disposition for coronar hjertesygdom (Cady, Gertler, Gottsch & Woodbury 1961, Ross & Thomas 1965), til undersøgelse over serum-cholesterols og blodtryks indflydelse på coronarsygdommens incidens (Cornfield 1962, Truett, Cornfield & Kannel 1967), til forudsigelse af perinatale dødsfald (Greenberg & Wells 1963), til identifikation af dødeligt forløbende myokardieinfarkter (Hughes, Kalbfleisch, Brandt & Costiloe 1963, Norris, Brandt, Cauchey, Lee & Scott 1969) til forudsigelse af behandlingsresultater ved lungetuberkulose (Radhakrishna 1964), til forudsigelse af forløbet af cerebrale aneurysmer (Richardson, Jane & Payne 1964 & 1966), til identifikation af variable associeret med overlevelse efter myokardieinfarkt (Weiner, Hopkins & Marmorston 1965), til forudsigelse af prognosen ved reumatisk hjertelidelse (Yarnall), i differentialdiagnosen mellem dissemineret sclerose og hjerneatrofi (Überla), til studier over lungecancer og kronisk bronkit (Buck & Wicken 1967), til vurdering af prognosen ved forbrændinger (McCoy, Micks & Lynch 1968), til undersøgelser over neonatale komplikationer (Forsythe, Greenberg & Hon 1969) samt undersøgelser over diabetes (Bogdanik 1964) og orale keratoser (Kramer, Lucas, El-Labban & Lister 1970).

Zieve & Hill pegede allerede i 1955 på et andet anvendelsesområde for diskriminantanalysen. De undersøgte, hvor godt 9 leverfunktionsprøver kunne skelne normale personer fra patienter med levercirrhose eller hepatitis, og fandt, at kun 4 af prøverne ydede et selvstændigt bidrag til denne

diskrimination (cfr. også Tengström 1969, Aronsen, Nosslin & Pihl 1970). Caceres & Abraham (1963) har på lignende måde vist, at 5 variable indeholdt samme information som 24 hos patienter med coronar hjertesygdom. I en tid hvor antallet af diagnostiske tests stadig øges, kunne man ønske flere lignende undersøgelser.

Sammen med Bayes' theorem og cluster analyse synes diskriminantanalysen også at skulle få betydning indenfor sygdomsklassifikation og diagnostik (Chung & Morton 1959, Hollingsworth 1959, Wang, Morton & Waisman 1961, Carlström, Edlund, Hansen, Hugosson & Werdinius 1963, Overall 1963, Stern, Hopkins, Weiner & Marmorston 1964, Pipberger et al., Scheinok & Rinaldo 1968).

Som Bayes' theorem er også multipel korrelations- regressionsanalyse en gammelkendt model. De mindste kvadraters metode ("least squares"), som er grundlaget for løsning af regressionsligningen, blev formuleret i begyndelsen af det 19. århundrede, medens korrelation og regression blev anvendt af Galton i slutningen af århundredet. De væsentligste udvidelser og forbedringer af metoden hidrører fra Pearson, fra Yule og fra Fisher (Hald 1952a). Benjamin (1953) har som den første anvendt metoden indenfor lægevidenskaben. Han brugte den til vurdering af sociale og økonomiske forholds betydning for forekomst og dødelighed af lungetuberkulose i London. Med 9 variable kunne han vise, at indtægt og befolkningstæthed bedst forklarede variationen i dødelighed mellem forskellige bydele; men variationen i sygeligheden kunne ikke forklares herved.

Lu og Savara (1962) anvendte en form for multipel regressionsanalyse ("path coefficient analysis") til forudsigelse af små børns vægt ud fra højde, brystomfang og lægomfang. Forudsigelserne var meget præcise, hvilket også var tilfældet i en anden antropometrisk undersøgelse (Damon 1965). Herudover har multipel regressionsanalyse været anvendt til forudsigelse af remissioner ved akut leukæmi (Gehan 1960), i studier over gamle kirurgiske patienters sociale integration (Simpson, Williams, Scott & Smith 1961), i studier over cervixcancerens ætiologi (Stern & Dixon 1961), til forudsigelse af død efter myokardieinfarkt (Lemlich), til beregning af sexbundne geners "coefficient of inbreeding" (Schull & Neel 1963), til forudsigelse af dental caries (Chung, Witkop & Henry 1964), ved studier over praktiserende lægers ordination af sedativa (Wilson, Banks, Mapes & Korte 1964), til vurdering af antistafylolysintiter hos patienter med Besnier's prurigo (Mustakallio), ved studier over dissemineret sclerose (Beebe, Kurtzke, Kurland, Auth & Nagler 1967) og bakteriel endokarditis (Eisenberg, Geoghagen & Walsh 1968), ved studier over forekomst af asthma bronkiale og kronisk bronkit (Irnell & Kiviloog 1968), ved undersøgelser over nyrecancers metastasering (Angervall, Carlström, Wahlqvist & Åhrén 1969) ved almene studier over

cancerætiologi (Maass, Sachs & Pauka 1969) samt af Burrows & Earle (1969) og Brooks, Nahum & Siegel (1970).

Ser man imidlertid bort fra de 2 antropometriske undersøgelser, har anvendelse af multipel regressionsanalyse i lægevidenskaben kun været en begrænset succes. De multiple korrelationskoefficienter har generelt været små, svarende til at analysen kun har kunnet forklare 10%-50% af materialets variation. Det samme gør sig gældende for de undersøgelser, som har anvendt diskriminantanalyse.

3 forskere har anvendt multipel regressionsanalyse på problemstillinger nært beslægtet med analyse af operativ risiko. Disse undersøgelser skal derfor omtales nærmere:

Lidwell (1961) anvendte multipel regressionsanalyse til studier over postoperative sårinfektioner på basis af data indsamlede af "The Public Health Laboratory Service" omfattende 2.903 operationer fra 12 hospitaler. Han anvendte dels en lineær, additiv regressionsligning med de 21 variable i "dummy" form, dels en multiplikativ i logaritmisk transformation. Hermed ønskede han dels at eliminere de absurde forudsigelser (dvs. risiko for sårinfektion under 0% eller over 100%), dels at teste for samspil ("interaction effects"). De uafhængigt variable blev inkluderet i formelsystemet, såfremt deres regressionskoefficienter var større end 2 gange standarddeviationen. Den definitive multiple regressionsligning var dog kun i stand til at gøre rede for godt 20% af materialets variation. I sammenligning med den oprindelige, konventionelle bearbejdelse af materialet gav den multiple regressionsanalyse dog 2 klare gevinster. Dels opnåede man en formel, ud fra hvilken sårinfektioner kunne forudsiges præoperativt, omend med nogen usikkerhed, dels kunne Lidwell vise, at de væsentlige forskelle i infektionsfrekvens, man oprindeligt havde fundet mellem de forskellige hospitaler, helt kunne forklares ved forskelle i patientmaterialerne. Den væsentligste svaghed ved denne banebrydende undersøgelse var dog, at forudsigelsernes anvendelighed ikke blev bedømt på et kontrolmateriale. Bruun (1970) samt Davidson, Clark & Smith (1971) har ført Lidwell's undersøgelse videre.

Perinatal dødelighed har træk fælles med postoperativ dødelighed, specielt det store antal forklarende variable, og skulle derfor være velegnet til en multivariat analyse. Det synes da også at være tilfældet. Feldstein (1965a & b, 1966) anvendte et stort materiale indsamlet ved "The Perinatal Mortality Survey". Med multipel regressionsanalyse og "dummy variables" analyserede han indflydelsen af 3 variable (alder, paritet og social klasse) på den perinatale dødelighed. Metoden viste sig at være den konventionelle univariate fremgangsmåde klart overlegen. Den oprindelige undersøgelse havde således vist, at mødre i aldersklassen 35-39 år frembød en perinatal dødelighed, som var 36% højere end det britiske gennemsnit; men Feld-

stein kunne vise, at det var en sandhed med modifikationer. Således havde kvinder i denne aldersgruppe lav perinatal dødelighed, hvis de var i høj social klasse og lav paritet. Dermed fik analysen rent praktiske konsekvenser. Såfremt man i forsøg på reduktion af dødeligheden ville indlægge alle mødre med høj risiko, skulle efter den primære undersøgelse alle kvinder over 35 år indlægges. Efter Feldstein's analyse er man i stand til mere præcist at udpege "high risk" kategorierne. Hermed undgås overflødige indlæggelser, og hospitalssenge bliver disponible til andre patientkategorier.

Feldstein's materiale var meget stort, næsten 17.000 fødsler, og han havde kun få variable (alder i 7 undergrupper, paritet i 5 og social klasse i 6). Selv angiver han desværre ikke den multiple korrelationskoefficient. Omstændighederne taget i betragtning må man formode, den er ret høj, selv om føtale faktorer ikke indgår. Desværre er analyseresultaterne ikke blevet afprøvet på nye materialer.

Multipel regressionsanalyse kan anvendes på langt mindre materialer og med langt flere variable, blot bliver resultaterne alt andet lige mindre præcise. Nordlund (1966) undersøgte præ- og postoperative faktoreres indflydelse på postoperativ mortalitet og nyrefunktion ved hjertekirurgi under ekstrakorporeal cirkulation. Han anvendte multipel regressionsanalyse med i alt 150 uafhængigt variable på et materiale af 191 patienter. Analysen foregik i trin og endte med 31 variable med signifikante partielle korrelationskoefficienter. Den resulterende multiple korrelationskoefficient var høj svarende til, at ligningen forklarede 57% af materialets variation. Anvendt på det oprindelige materiale betød formelsystemet, at 95% af de overlevende havde en forudsagt dødsrisiko under 40%, medens 63% af de postoperative dødsfald havde en forudsagt dødelighed over 60%. Trods den relativt høje korrelationskoefficient var forudsigelserne lidet præcise. Analysen var også af begrænset værdi for forudsigelse af risiko hos patienter, som ikke indgik i analysen. Det er værd at bemærke, at indførelse af peroperative faktorer som operationens varighed, vægtændringer, re-operation, blodtryksfald o.l. gav væsentlige forbedringer i analysen. Således kunne yderligere ca. 10% af variationen forklares. Disse formler er blot ikke anvendelige til præoperativ beregning af risiko.

3. DEN STATISTISKE METODE

Den foreliggende undersøgelse er udført som en multipel regressionsanalyse, fordi denne model passer bedst til problemstillingen, og fordi den allerede har vist sig anvendelig i analoge problemstillinger. Formler, principper og beregninger af såvel simpel som multipel, lineær som kurvilineær regres-

sionsanalyse er gennemgået detaillert i alle lærebøger i biologisk statistik (Anderson & Bancroft 1952, Hald 1952a, Snedecor 1956, Bailey 1959, Croxton 1959, Brownlee 1960, Wallis & Roberts 1960, Kendall & Stuart 1961, Croxton & Cowden 1962, Mood & Graybill 1963, Pearce 1965, Godske 1966, Li 1966, Games & Klare 1967, Kemp & Nielsen 1964, Hoel 1966, Snedecor & Cochran 1968, Therkelsen 1968).

Beregningsmæssige vanskeligheder har hidtil begrænset anvendelse af multipel regressionsanalyse til situationer med højst 3 eller 4 uafhængigt variable og små materialer. Moderne dataanlæg har imidlertid nu muliggjort analyse af langt større materialer med langt flere uafhængigt variable. Svarende hertil er der i de senere år fremkommet en række mere avancerede værker om multipel regressionsanalyse (Kendall 1957, Ezekiel & Fox 1959, Williams 1959, Plackett 1960, Cooley & Lohnes, Ward 1962, Johnston 1963, Goldberger 1964, Seal, Rao 1965, Sterling & Pollack 1965, Draper & Smith 1966, Harsaae 1966, Morrison 1967). For en tilbundsgående gennemgang henvises til disse omfattende og for en lægevidenskabeligt skolet person ikke umiddelbart tilgængelige værker. Dog skal der i det følgende gives en kortfattet principiel gennemgang af metoden, de anvendte termini og deres indhold. Den bygger i det væsentligste på Hald (1952a), Cooley & Lohnes, Johnston, Draper & Smith samt Snedecor & Cochran.

Forskellige variable fænomener kan stå i et bestemt indbyrdes forhold. Således er en cirkels diameter multipliceret med $3,14159\dots (\pi)$ altid lig dens omkreds. Andre eksempler kendes i Poiseuilles lov, Boyle-Mariottes lov og Gay-Lussacs lov. Er sammenhængen først bestemt, behøver man for fremtiden kun måle den ene variable. Den anden kan udregnes af en formel. Eventuelle afvigelser mellem observerede og beregnede værdier kan forklares som målefejl.

I den anden ende af spektret findes relationer af typen: der drikkes mere øl, når det er varmt, end når det er koldt. Her er bryggerierne ikke i stand til at forudsige størrelsen af ølforbruget en given dag ud fra et kig på termometeret. Det afhænger nemlig også af geografiske og nationale forhold, af forbrugernes indkomst, drikkevaner og omgangskreds, af øllets pris og tilgængelighed, af beskattningen og af mange andre forhold. Selv om der måske i virkeligheden findes en simpel relation mellem temperatur og forbrug, forplumres den af, at mange andre, ofte umålelige forhold spiller ind.

I lægevidenskaben er sådanne komplekse relationer almindelige. Cigaretrykning disponerer til lungekræft, fedme til coronarsclerose og myokardieinfarkter til postoperativ død; men vi kan ikke sige, at en given persons chance for udvikling af lungecancer i løbet af de kommende 5 år er lig en konstant gange antallet af cigaretter, han har røget, eller at hans chance for at overleve en operation er omvendt proportional med hans vægt.

Det er imidlertid ofte ønskværdigt i klinikken at få et eller andet udtryk for sammenhængen mellem variable, selv om man ikke kan opnå samme præcision som i luftarternes tilstandsligning. Herved bliver det muligt at forudsige den ene ved hjælp af den anden. Det er værdifuldt, hvor det, man vil forudsige, er vanskeligt at måle, f. eks. legemsoverflade eller totalt omsætteligt natrium, eller hvor måling af nogle variable indebærer uønskede eller irreparable konsekvenser. Det gælder typisk for studier over operativ risiko.

Korrelation og regression betegner en statistisk metode, som tjener til belysning af sammenhængen mellem variable. Korrelation anvendes til at udtrykke styrken af sammenhængen, medens regression anvendes til forudsigelse af værdier af den ene variable ud fra givne værdier af den eller de andre. Begreberne anvendes dog ofte i flæng.

Den simpleste situation er univariat, lineær regression, hvor der kun er én uafhængigt og én afhængigt variabel, og hvor sammenhængen mellem dem er lineær. Som illustrerende eksempel kan vælges analyse af sammenhængen mellem højde og vægt hos en gruppe jævnaldrende drenge. Der er en sammenhæng, idet høje drenge i almindelighed vejer mere end små drenge; men det er ikke nogen simpel og lovbunden sammenhæng, idet der findes såvel tykke som tynde drenge med en given højde. Det er imidlertid en nærliggende tanke, at den virkelige sammenhæng mellem højde og vægt for en given alder er lovbunden, f. eks. ligefrem proportional. Når vore observationer ikke viser denne relation klart, kan det skyldes forstyrrende forhold som målefejl, tilfældigheder, sygdomsbetingede vækstforstyrrelser, biologisk variation og formentlig meget andet.

Figur 2 viser sammenhørende værdier for højde og vægt for en tænkt gruppe 10-årige skoledrenge optegnet i et koordinatsystem. Det er en nærliggende tanke, at denne punktsværm kan opløses i 2 komponenter, nemlig en ret linie, som udtrykker den virkelige sammenhæng, og en variation omkring denne linie. Denne variation har mange årsager, men kan måske alligevel beskrives ved hjælp af en enkelt variabel. Den rette linies matematiske formel er $Y = a_1 + a_2 X$, hvor

Y er højde (den afhængigt variable)

X er vægt (den uafhængigt variable)

a_1 er "intercept", en konstant, som angiver værdien af Y for $X = 0$

a_2 er liniens hældning ("slope"), en konstant som angiver tilvæksten i Y for tilvækst i X på 1.

Man kender værdierne af X og Y for hvert enkelt individ i materialet; men konstanterne a_1 og a_2 er ukendte. Ligningen er derfor ubestemt. For hvert enkelt individ i materialet er der imidlertid givet ligningen $Y_k = a_1 + a_2 X_k$. Da en ret linie er éntydigt bestemt af 2 punkter, vil kombination af denne ligning med ligningen for f. eks. individ nr. 1 ($Y_1 = a_1 + a_2 X_1$) muliggøre be-

regning af de 2 ukendte konstanter a_1 og a_2 . Det fremgår imidlertid klart af figuren, at observationerne ikke alle ligger på samme rette linie. Hvis man følgelig vælger 2 andre observationer, vil man formentlig finde andre værdier af a_1 og a_2 . Med i alt N observationer i materialet kan man få $N(N-1)/2$ sæt af a_1 og a_2 , hvoraf de fleste vil være forskellige. Dette forhold er illustreret i figur 3.

Skal ligningen være éntydigt bestemt af alle observationerne, må formelen omskrives til $Y = a_1 + a_2 X + u$, hvor

u er en variabel, som oftest betegnes "residual".

For hver enkelt observation er den differencen mellem den observerede og den beregnede værdi af Y ($u = Y - (a_1 + a_2 X)$). I koordinatsystemet (figur 4) er u den vertikale afstand fra regressionslinien B til punktet C. Indførelse af denne "residual" i regressionsligningen tjener til at vise, at sammenhængen mellem variable tilsløres af forskellige forstyrrende forhold som a) måleunøjagtigheder i de variable b) sygdomsbetingede vækstforstyrrelser c) ukendte eller udeladte variable d) en biologisk variation samt e) et stokastisk moment i menneskers opførsel.

Konstanterne a_1 og a_2 og dermed regressionsligningen kan først bestemmes ved hjælp af observationerne, når man nærmere har karakteriseret den variable u. Da den repræsenterer den samlede effekt af et meget stort antal forhold med formentlig forskellig styrke og retning, må det være sandsynligt, at små værdier af u er hyppigere end store, at ekstreme værdier er sjældne, og at positive værdier er lige så hyppige som negative. Under henvisning til det såkaldte "Central Limit Theorem" kan man da formode, at u vil være en normalfordelt tilfældig variabel med middelværdi på regressionslinien (dvs. 0). Faktisk nåede Gauss, Laplace og de Moivre frem til normalfordelingen ved et lignende ræsonnement. For enhver værdi af X skal Y værdierne flimre omkring regressionslinien som en "Gauss'sk myggesværn". Forholdet er illustreret i figur 5. Såfremt man yderligere vil forudsætte, at de forskellige u værdier er indbyrdes ukorrelerede, og at de alle har samme varians, bliver det omsider muligt at behandle observationerne matematisk.

Det må imidlertid præciseres, at der her blot er tale om vor fortolkning af observationerne. Det er ikke blevet bevist, og vil heller ikke blive det, at drenges vægt faktisk er ligefrem proportional med deres højde blot med en normalfordelt tilsløring. Den statistiske analyse tjener til fastlæggelse af ligningen og til vurdering af dens værdi. Den kan ikke bevise, at fortolkningen er korrekt.

Under forudsætning af, at u er normalfordelt med middeltal 0, konstant varians og uden korrelation mellem forskellige u-værdier, dvs. $\text{cov}(u_i, u_j) = 0$



Fig. 2. Sammenhørende værdier for højde og vægt for en gruppe 10-årige skoledrenge.

Y = højde



X = vægt

Fig. 3. Nogle mulige regressionslinier.

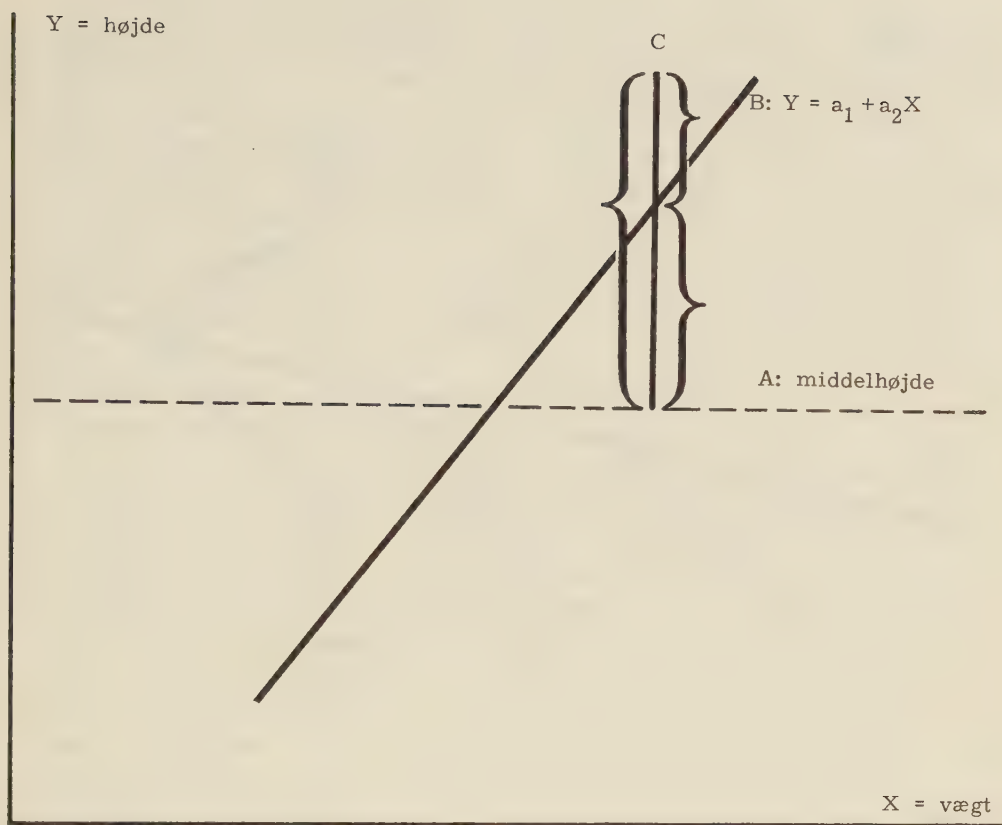


Fig. 4. En tilfældig observations beliggenhed i forhold til middelhøjde og regressionslinie.

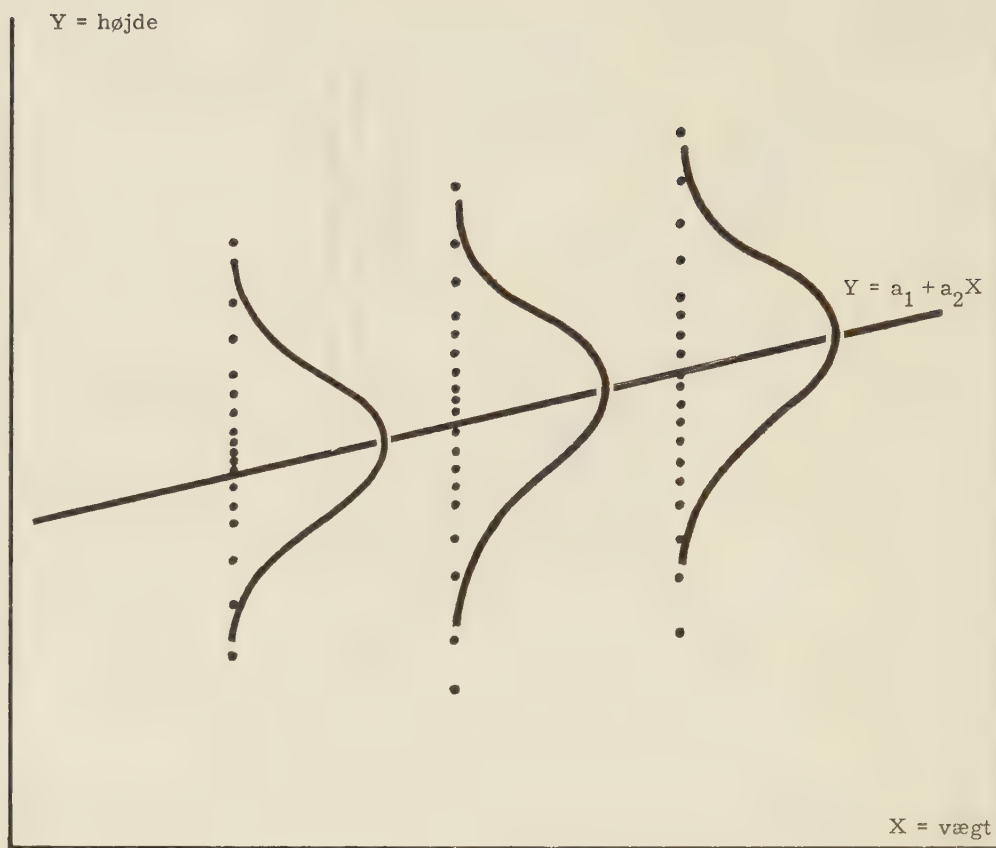


Fig. 5. Observationerne beskrevet ved hjælp af regressionslinie og en normalfordelt variabel u .

for $i \neq j$ og $u_i \sim N(0, \sigma^2)$), kan konstanterne a_1 og a_2 i ligningen $Y = a_1 + a_2 X + u$ estimeres ved hjælp af de såkaldte mindste kvadraters metode ("least squares") på en sådan måde, at den herudfra bestemte ligning er bedre end alle andre mulige ligninger. Ved bedre forstås per konvention, at summen af kvadraterne på de enkelte observationers vertikale afvigelser fra regressionslinien (i figur 4: (CB)²) er mindre for denne linie end for nogen anden mulig linie. Såfremt forudsætningerne om u ikke er opfyldt i materialet, bliver skønnet over a_1 og a_2 "inconsistent", hvilket vil sige, at de ikke nødvendigvis konvergerer mod populationens sande værdier, når materialet vokser. De vil dog stadig være "unbiased". Det får konsekvenser for signifikanstestningen, nærmere omtalt i kapitel 6.

Med ligningen bestemt vil man være i stand til at forudsige drenges højde alene ved vejning. Er således $a_1 = +118$ og $a_2 = +0,8$, får ligningen formelen $Y = 118 + 0,8 X$. For en vægt på 40 kg beregnes højden da til $118 + 0,8 \cdot 40 = 150$ cm. Hvis man uden denne viden skulle forudsige en drengs højde ud fra hans vægt, måtte det bedste af flere mulige skøn være materialets gennemsnitlige højde. Selv om man sjældent om overhovedet nogensinde ville ramme plet, ville man dog have samme chance for at skønne for højt som for at skønne for lavt, og større chance for en lille fejl end for en stor. Værdien af regressionsligningen vurderes i forhold til dette skøn. Såfremt man for enhver observation beregner differencen mellem den observerede højde og gennemsnitshøjden (i figur 4 den vertikale afstand mellem C og A), kvadrerer disse afvigelser (hvorefter fortegnet elimineres, og store afvigelser tildeles relativt mere vægt end små) og adderer alle disse kvadrater, får man et udtryk for materialets samlede variation omkring den gennemsnitlige højde. Gennemføres samme fremgangsmåde for forskellen mellem den observerede højde og den af ligningen beregnede højde (i figur 4 den vertikale afstand mellem C og B) og med forskellen mellem den af ligningen beregnede højde og gennemsnitshøjden (i figur 4 den vertikale afstand mellem B og A), får man tilsvarende udtryk for henholdsvis den variation, ligningen ikke kan forklare, og den variation, den kan forklare. Forholdet mellem den forklarede variation (i figur 4 summen af BA stykkernes kvadrater) og den totale variation (CA stykkernes kvadrater) er et udtryk for regressionsligningens værdi i forhold til forudsigelse på grundlag af den gennemsnitlige højde. Denne værdi betegnes determinationskoefficienten. Den vil være større end eller lig med 0, mindre end eller lig med 1, idet 0 svarer til, at regressionsligningen overhovedet ikke forklarer nogen del af variationen (alle BA stykkerne = 0), medens 1 svarer til, at hele variationen i materialet forklares af regressionslinien (CA = BA, alle observationerne ligger på samme rette linie).

I almindelighed anvender man dog ikke determinationskoefficienten som

udtryk for regressionsligningens værdi, men korrelationskoefficienten. Den er kvadratroden af determinationskoefficienten, og kan således variere mellem -1 og +1. Man har vedtaget, at positive værdier anvendes, hvor den ene variable tiltager med tiltagende værdier af den anden, f. eks. vægt og højde, medens negative værdier anvendes, hvor den ene aftager med stigende værdier af den anden, f. eks. motorisk koordination og alkoholkoncentration. En r på f. eks. $-0,7$ viser således, at den afhængigt variable Y aftager med stigende værdier for den uafhængigt variable X , samt at regressionsligningen kan forklare $r^2 = (-0,7)^2 = 0,49 = 49\%$ af Y værdiernes samlede variation omkring gennemsnittet.

Med ligningen bestemt vil man være i stand til at bestemme drenges højde alene med en vægt; men disse bestemmelser vil sjældent være helt præcise. Usikkerheden skyldes dels, at regressionsligningen ikke er nogen perfekt beskrivelse af observationerne, idet ikke alle punkterne ligger på linien, dels at ligningen er beregnet på et materiale, der må betragtes som en stikprøve fra den population, man vil anvende resultaterne på. Der er derfor også mulighed for en stokastisk variation. Traditionelt beskrives denne usikkerhed på beregnede Y værdier med spredningen $s_{y.x}$, der udregnes efter formlen

$$s_{y.x}^2 = \frac{\sum Y^2 - (a\sum Y + a_2\sum XY)}{N - 2}$$

Denne spredning anvendes ofte til fastlæggelse af sikkerhedsgrænser omkring en beregnet Y værdi. 95% konfidensintervallet angives således som linier parallelle med regressionslinien i vertikal afstand henholdsvis $+1,96 s_{y.x}$ og $-1,96 s_{y.x}$ herfra, store værdier af N forudsat. Det er imidlertid ikke fuldt korrekt. $s_{y.x}$ i denne form må alene betragtes som et mere generelt udtryk for forudsigelsernes præcision i al almindelighed. Den kan ikke anvendes til udtryk for præcisionen af en bestemt forudsigelse. Hertil må anvendes den forventede spredning på en værdi Y_k beregnet ud fra en given X_k og ligningen. Denne est. s. e. $_{y_k}$ ("estimated standard error") udregnes af formlen

$$(\text{est. s. e. } _{y_k})^2 = s_{y.x}^2 (1 + 1/N + (X_k - \bar{X})^2 / \sum (X_i - \bar{X})^2)$$

hvor $s_{y.x}$ er beregnet efter omstående formel, og $\bar{X}$ er de uafhængigt variables middelværdi. Denne est. s. e. $_{Y_k}$ er mindst for $X_k = \bar{X}$, da det 3. led i parentesen bliver 0. Den er da for nogenlunde store værdier af N faktisk lig med $s_{y.x}$. Den tiltager med såvel stigende som faldende værdier af X , således at forudsigelser ud fra en regressionsligning altid vil være mest præcise omkring middelværdien. Konfidensintervallet om regressionslinien bliver derfor ikke parallelle linier, men grene af 2 hyperbler, således at

hele konfidensintervallet får form som en dobbelt trompet (figur 6). Jo længere en X_k ligger fra $\bar{X}$, jo større vil usikkerheden på den beregnede Y_k blive.

Et konfidensinterval om regressionslinien på $\pm 1,96 \times \text{est. s. e. } Y_k$ vil have 95% chance for at indeholde den sande værdi, medens et interval på $\pm 2,58 \times \text{est. s. e. } Y_k$ har 99% chance herfor. Ved små materialer må værdierne 1,96 og 2,58 erstattes med t-fordelingens analoge værdier med $N-1$ frihedsgrader. Såvel Hald som Snedecor & Cochran har dog fremført, at der er visse forbehold ved denne fortolkning.

Anvendelse af $\text{est. s. e. } Y_k$ i stedet for den sædvanlige $s_{y.x}$ gør forudsigelser fra regressionsligningen yderst besværlige. De 2 sidste led under parentesen i formlen vil imidlertid altid være mindre end 1. For nogenlunde store materialer (som f. eks. dette materiale) vil de endog være så små, at hele parentesens indhold kun vil være meget lidt større end 1. I disse tilfælde vil $\text{est. s. e. } Y_k$ følgelig kun afvige lidt fra $s_{y.x}$. Dette forhold er af praktiske grunde anvendt i tabellerne fra denne undersøgelse. Den resulterende unøjagtighed er ubetydelig, i alle tilfælde i sammenligning med undersøgelsens øvrige svagheder.

Spredningen på a_2 , regressionsliniens hældning ("slope" eller regressionskoefficienten) beregnes efter formlen

$$(\text{est. s. e. } a_2)^2 = s_{y.x}^2 / \Sigma(X_i - \bar{X})^2$$

medens spredningen på a_1 ("intercept") beregnes efter formlen

$$(\text{est. s. e. } a_1)^2 = s_{y.x}^2 (X_i^2 / N(X_i - \bar{X})^2)$$

Såvel korrelationskoefficienten r som determinationskoefficienten r^2 er således udtryk for regressionsligningens generelle præcision, medens de nævnte spredninger angiver præcisionen på enkelte værdier af Y beregnet ud fra ligningen. Ligningen er beregnet på et materiale, men skal bruges til forudsigelser om en population. Havde man fastlagt den ud fra et andet materiale fra samme population, havde man som følge af den stokastiske variation næppe fået helt samme ligning og samme r . Man kan risikere såvel, at et materiale på grund af tilfældigheder giver en korrelationskoefficient forskellig fra 0, hvor der ikke er nogen korrelation i virkeligheden, som at materialets korrelationskoefficient bliver 0, hvor der er høj korrelation i virkeligheden, dvs. henholdsvis fejl af type 1 og type 2. Det er derfor altid nødvendigt at vurdere, om en funden korrelationskoefficient er signifikant forskellig fra 0, dvs. at beregne sandsynligheden for, at man ved tilfældigheder kan få en værdi af mindst den fundne størrelse, hvis der

ikke i virkeligheden er nogen korrelation. Denne signifikanstestning udføres ved hjælp af t-fordelingen, idet værdien

$$(r^2(N-2) / 1-r^2)^{1/2}$$

er t-fordelt med N-2 frihedsgrader. Den mindste værdi af r, som for en given N og et givet signifikansniveau lige netop er signifikant forskellig fra 0, kan dog i mange tilfælde aflæses direkte og uden beregning i en tabel, f. eks. Dokumenta Geigy 1960.

Sammenhængen mellem de to variable X og Y behøver ikke være lineær (formel $Y = a_1 + a_2 X$). Den kan også være multiplikativ (formel $Y = a_1 X^{a_2}$), exponentiel (formel $Y = a_1 + a_2^X$) eller reciprok (formel $Y = a/X$). I disse situationer kan korrelation-regressionsanalyse også anvendes, da en transformation, f. eks. logaritmisk, semilogaritmisk eller reciprok gør formlerne lineære i de estimerede parametre. Herefter kan de behandles matematisk som lineære regressionsligninger.

Man behøver heller ikke nøjes med én uafhængigt og én afhængigt variabel. I multipel regressionsanalyse kan man anvende lige så mange uafhængigt variable, man vil. Der kan dog kun anvendes 1 afhængigt variabel pr. ligning. Således kunne man anvende en kombination af drenges højde og vægt (2 uafhængigt variable) til forudsigelse af deres legemsoverflade (den afhængigt variable). Det er illustreret i figur 7 i et 3-dimensionalt koordinatsystem. Formlen hertil er

$$Y = a_1 + a_2 X_1 + a_3 X_2 + u$$

I disse såkaldte multiple regressionsligninger har man 2 typer af korrelationskoefficienter, nemlig den multiple korrelationskoefficient R, som angiver, hvor meget hele ligningen forklarer af materialets samlede variation, og de partielle korrelationskoefficienter r (én for hver uafhængigt variabel), som viser, hvor stor en del af den samlede uforklarede variation, pågældende variabel kan forklare. R er således kvadratroden af forholdet mellem den del af Y værdiernes totale variation omkring middeltallet, som den samlede ligning forklarer, og den totale variation. En partiel korrelationskoefficient er kvadratroden af forholdet mellem den del af Y værdiernes samlede variation omkring middelværdien, som pågældende variable forklarer, og den samlede uforklarede variation, dvs. den variation, som de øvrige uafhængigt variable er ude af stand til at gøre rede for.

En virkelig multipel regressionsligning har formlen

$$Y = a_0 X_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_p X_p + u = \sum_k a_k X_k + u$$

hvor Y er den afhængigt variable.

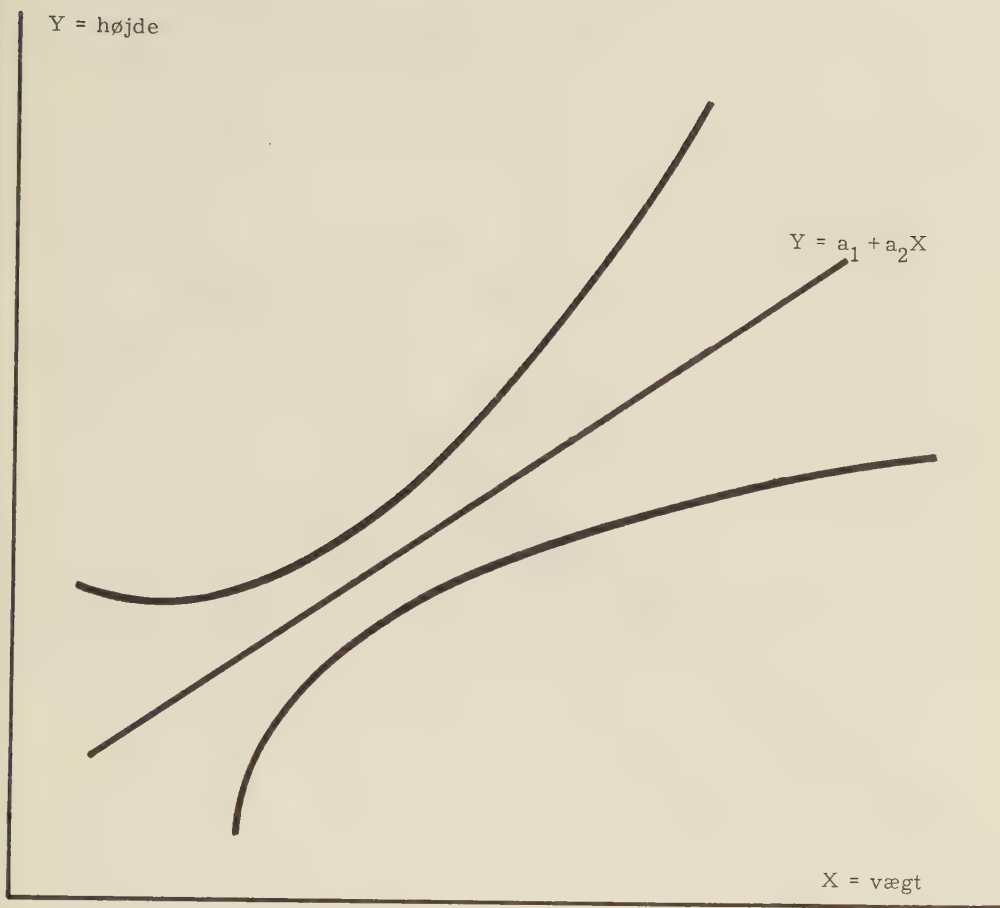


Fig. 6. Sikkerhedsgrænser om en regressionslinie.



Fig. 7. Relationen mellem højde, vægt og legemsoverflade.

$X_0 = 1$ er indført alene af hensyn til systematikken

X_i er én af de i alt p uafhængigt variable

a_0 er "intercept", dvs. værdien af Y for alle $X = 0$

a_i er regressionskoefficienten til X_i

u er residual, dvs. differencen mellem observerede og beregnede værdier af Y .

Det er her forudsat, at sammenhængen mellem de variable er lineær; men formelen omskrives let til også at dække eksponentielle, reciprokke, logaritmiske og polynomiske relationer. Det er endvidere forudsat, at der ikke foreligger samspil ("interaction") mellem de uafhængigt variable, dvs. at effekten af X_d og X_s er den aritmetiske sum af effekten af X_d og effekten af X_s . Man vil ofte finde, at det er en urealistisk forudsætning. De 2 variable kan potentielt svække hinanden, den ene kan være uden betydning, når den anden er til stede etc. Det er muligt at tage hensyn til dette forhold i formelen gennem indførelse af ekstra variable z , som f. eks. $z_1 = X_d X_s$; men selv om man teoretisk set altid bør tænke på muligheden for samspil mellem variable, gør det regressionsligningen uhåndterlig og beregningerne uoverkommelige. Blot hensyntagen til samspil mellem alle mulige par af uafhængigt variable vil kræve ligningen forøget med $p(p-1)/2$ nye z variable, således at en ligning med 20 primære uafhængigt variable ender med 210 ($20 + 20 \times 19/2$) uafhængigt variable.

Det er endvidere i ligningen forudsat, at der er tale om kontinuerte variable. Mange af de variable, man arbejder med i biologien, er imidlertid diskontinuerte, ofte endda binære eller "ranked". Det gælder i den foreliggende undersøgelse for alle afhængigt variable og for adskillige af de uafhængigt variable. Således er død/levende, mand/kvinde, +/- angina pectoris alle binære variable, medens graderingen af hjerte-, lunge- og nyrelidelserne samt blodtryksforhøjelse efter sværhedsgrad repræsenterer en rangfølge. Disse variable kan ikke bringes på kontinuert form; men gennem anvendelse af såkaldte "dummy variables" kan de alligevel anvendes i og beskrives af regressionsligninger (Suits 1957, Ezekiel & Fox, Orcutt, Greenberger, Korbel & Rivlin 1961, Johnston, Draper & Smith). "Dummy variables" er binære variable, som antager værdien 1, hvis den pågældende egenskab (hankøn, død, angina pectoris etc.) er til stede, ellers 0. Hvor også de afhængigt variable er i denne form, giver den resulterende regressionsligning den betingede sandsynlighed for Y givet den bestemte konstellation af X 'er.

En væsentlig fordel ved anvendelse af "dummy variables" er, at man ikke behøver gøre forudsætninger om relationen mellem de variable. Det er således unødvendigt at forudsætte linearitet, en forudsætning som næsten altid er urealistisk, når det gælder biologiske relationer (Sterling & Pollack 1965). Kontinuerte variable kan med en enkelt "dummy" opdeles i 2 klasser,

som det er gjort med f. eks. hæmoglobin i denne undersøgelse. Skal man anvende mere end 2 klasser, således som tilfældet er i denne undersøgelse med hjertelidelsernes funktionelle klassifikation og med blodtryk, må antallet af "dummy variables" forøges tilsvarende.

Den multiple regressionsanalyseres formler skrives og behandles bedst i matrix algebra. Ligningen får da følgende udseende:

$$\underline{Y} = \underline{Xb} + \underline{u}, \text{ hvor}$$

- $\underline{Y}$ er en $N \times 1$ vektor af N observerede værdier af den afhængigt variable
- $\underline{X}$ er en $N \times P$ matrix af N sæt af de P afhængigt variable
- $\underline{b}$ er en $P \times 1$ vektor af regressionskoefficienter
- $\underline{u}$ er en $N \times 1$ vektor af "residuals" dvs. af differencer mellem observerede og beregnede værdier af $\underline{Y}$.

I denne ligning er koefficienterne $\underline{b}$ og parametrene for $\underline{u}$'s fordeling ukendte. Problemet er at beregne et skøn over disse ukendte på basis af sammenhørende sæt af $\underline{X}$ og $\underline{Y}$. Ved anvendelse af de klassiske mindste kvadraters metode får man, ligeledes i matrix algebra, følgende skøn over de ukendte parametre:

$$\underline{b} = (\underline{X}'\underline{X})^{-1} \underline{X}'\underline{Y}, \text{ hvor}$$

$\underline{b}$ betegner en $P \times 1$ vektor af skøn over regressionskoefficienterne.

Den multiple korrelationskoefficient R udregnes efter formlen

$$R^2 = \frac{\underline{b}'\underline{X}'\underline{Y} - (1/N)(\sum Y)^2}{\underline{Y}'\underline{Y} - (1/N)(\sum Y)^2}$$

og den signifikanstestes med en F test efter formel

$$F = \frac{R^2/(k-1)}{(1-R^2)/(N-k)}, \text{ hvor}$$

N er antallet af observationer

k er antallet af uafhængigt variable.

Til alle signifikanstests i denne undersøgelse er valgt et 95%'s signifikansniveau ($2\alpha = 0,05$) ved afgrænsning af risiko for fejl af type 1, dvs. F omkring 3,9. En uafhængigt variabel udelukkes af analysen, såfremt dens partielle korrelationskoefficient har en F værdi, som er mindre end grænseværdien. I modsat fald indgår den i den definitive ligning.

Løsning af en multipel regressionsligning med p uafhængigt variable med de mindste kvadraters metode kræver løsning af $(p+1)$ ligninger med $(p+1)$ ubekendte. Eksempelvis kan nævnes, at løsning af 90 ligninger med

90 ubekendte vil kræve flere måneders arbejde med en konventionel regnemaskine (Kierkegaard-Hansen 1966). Beregningerne til den multiple regressionsanalyse af dette projekt er derfor foregået på dataanlæg.

I en kirurgisk journal foreligger for hver enkelt patient registrering af flere hundrede karakteristika, som efter litteraturen skal kunne influere på operativ risiko. Hertil kommer så det næsten ubegrænsede antal variable, man kan danne herudfra gennem anvendelse af krydsprodukter, polynomier og eksponentielle, logaritmiske og reciprokke transformationer. Den endelige regressionsligning skal naturligvis indeholde så mange uafhængigt variable som muligt, for at skønnet over den afhængigt variable kan blive tilstrækkeligt præcist. Hensyn til tid, omkostninger og forståelse gør det imidlertid ønskeligt, at man anvender det mindst mulige antal uafhængigt variable uden tab af betydningsfuld præcision. Den "bedste" regressionsligning ud af mange mulige er et kompromis mellem disse ekstremer. Der er i tidens løb foreslået flere forskellige fremgangsmåder til udvælgelse af den "bedste" regressionsligning (Hamaker 1962, LaMotte & Hocking 1970, Mantel 1970); men ingen af dem er perfekt.

Man kan anvende alle mulige regressionsligninger med alle mulige uafhængigt variable og konstellationer heraf, og så undersøge, hvilken af dem giver de mest præcise forudsigelser. Det er dog uoverkommeligt. Noget bedre er en baglæns eliminationsprocedure ("backward elimination procedure"). Herunder anvendes primært alle uafhængigt variable i ligningen, hvorefter variable, hvis partielle korrelationskoefficienter er mindre end den valgte F værdi, udelukkes. Bedst er imidlertid en forlæns udvælgelsesprocedure ("forward selection procedure", "stepwise multiple regression analysis", Horst 1934). I denne udregnes trinvist en sekvens af multiple regressionsligninger. Ved hvert enkelt trin tilføjes i ligningen den uafhængigt variable, som har den højeste partielle korrelationskoefficient, dvs. den variable, som har den højeste F værdi, og som derved medfører den største reduktion i "the error sum of squares" (Efroymson 1960, Draper & Smith). Denne fremgangsmåde er blevet foretrukket af bl.a. Lemlich, af Damon og af Beebe et al.

Det er sandsynligt, selv om det ikke kan bevises, at den sidstnævnte procedure er bedst egnet til reduktion af antallet af uafhængigt variable uden tab af betydningsfulde mængder information. Det hævdes af bl.a. Draper & Smith; men egentlige beviser herfor foreligger tilsyneladende ikke. Et interessant arbejde fra 1966 kan dog tjene til belysning af spørgsmålet. Weiner & Dunn ønskede at reducere antallet af uafhængigt variable fra 25 til 10, til 5 og til 2 i en undersøgelse, som sammenlignede 50 geriatiske amputerede, som kunne anvende protese med 50, som ikke kunne. I forsøg på elimination af de irrelevante uafhængigt variable blev 4 forskellige sta-

tistiske metoder undersøgt: a) Student's t-test, b) diskriminantanalyse, c) "stepwise multiple regression analysis" og d) tilfældig udvælgelse. Forfatterne konkluderede: "The findings seem to indicate that on the basis of the proportion misclassified in both the index and follow-up samples, one might use the stepwise regression selection rule. This rule was consistently associated with relatively small proportions misclassified."

4. DEN ANALYTISKE FREMGANGSMÅDE

Den statistiske analyse og databehandling af indeværende undersøgelse blev udført på IBM 7090/7094 dataanlæg på NEUCC (Northern Europe University Computing Center) i Lundtofte i tiden fra 1. marts 1967 til 1. oktober 1968. Projektet havde nr. 203021, og den samlede køretid på computer var 16,25 timer. Undersøgelsen benyttede program BMD 02R, stepwise multiple regression analysis (Efroymson, Biomedical Computer Programs 1965). Analysen blev gennemført i en serie på i alt 11 kørsler.

I kørsel nr. 1 anvendtes alle materialets 7.922 patienter opdelt på de 16 gensidigt exclusive og exhaustive operationstyper, som er nævnt i kapitel 3. Hver af disse grupper analyseredes med en separat regressionsanalyse for hver af de 8 afhængigt variable og med alle 44 uafhængigt variable. Analysen forudsatte lineær afhængighed mellem hver af de afhængigt variable på den ene side og de 2 kvantitative uafhængigt variable, alder og indlæggelsesår, på den anden side. Det blev endvidere forudsat, at effekten af flere samtidigt tilstedeværende uafhængigt variable var den aritmetiske sum af de enkeltes effekt, dvs. analysen forudsatte fravær af samspils-effekt.

Denne kørsel afslørede dels svagheder ved analysen dels én eller flere formelle fejl i nogle af hulkortene, opstået på trods af kontrolforanstaltningerne.

Der blev derfor til kørsel nr. 2 udarbejdet et fejlsøgningsprogram, som blev anvendt på hele materialet. Herved konstateredes fejl ved i alt 87 hulkort, såsom ombytning af alder og indlæggelsesår, forkert køn, gal diagnose, kodning i gensidigt exclusive grupper, manglende kodning i nogen af gensidigt exhaustive grupper etc. Disse hulkort blev udskiftet med korrekt kodede kort, hvorefter hele materialet blev overført til magnetbånd. Operationsgrupperne 11 (neurokirurgi) og 12 (thoraxkirurgi) indeholdt så få patienter (henholdsvis 151 og 98), at meningsfuld statistisk analyse næppe vil være mulig. De blev derfor slået sammen til én gruppe.

På grundlag af disse ændringer blev kørsel nr. 3 gennemført med alle materialets 7.922 patienter opdelt på 15 operationsgrupper, men i øvrigt efter samme retningslinier som ved kørsel nr. 1.

Kørsel nr. 4 blev gennemført som kørsel nr. 3 med den modifikation, at visse patienter blev udelukket af materialet, nemlig alle patienter kode- de for én eller flere af de 4 undtagelsesvariable (cfr. kapitel 3). Således udelukkedes de 13 tilfælde af letalt forløbende diagnostisk-terapeutiske fejl og de 42 tilfælde af intraktable, hurtigt fatalt forløbende kirurgiske sygdom- me fra hele analysen, medens de 227 tilfælde af profylaktisk antikoagulan- sbehandling udelukkedes fra analyse af de postoperative thrombo-emboliske komplikationer, og de 138 tilfælde af groft kontamineret operationsfelt ude- lukkedes fra analyse af postoperative sårinfektioner. Grunden til denne eksklusion var, at de resulterende dødsfald og komplikationer muligvis ville være uforudsigelige ud fra patientens øvrige karakteristika, dvs. ville indtræffe uanset den øvrige tilstand. Kørslerne viste imidlertid, at denne rensning af materialet kun resulterede i ganske små og insignifikante æn- dringer i de multiple korrelationskoefficienter. Da der således ikke opnåe- des nogen forbedring af forudsigelserne, blev disse patienter atter tillagt materialet i alle de efterfølgende kørsler. Herved udelukkedes i alle tilfæl- de en mulighed for ubevidst bias.

Kørslerne havde hidtil givet systematisk ret lave multiple korrelations- koefficienter svarende til, at kun 20%-45% af materialets variation omkring den gennemsnitlige dødelighed "forklaredes" af regressionsligningerne. For de postoperative komplikationer var resultaterne endog dårligere endnu. En af flere mulige forklaringer herpå var, at materialet ikke opfyldte analysens matematisk-statistiske forudsætninger. Den 5. kørsel blev derfor udført som en test på holdbarheden af forudsætningerne om linearitet og om fravær af samspils-effekt. Denne serie af kørsler blev kun gennemført på de store, homogene operationsgrupper 1 (ventrikelkirurgi), 4 (galdevejskirurgi), 7 (prostataktomi), 8 (herniotomi) og 9 (osteosynthesis fractura colli femoris) og kun med afhængigt variabel nr. 2 (død indenfor 0-30 døgn postoperativt) og variabel nr. 6 (postoperative pulmonale komplikationer).

Forudsætningen om lineær sammenhæng mellem risiko og henholdsvis alder og indlæggelsesår blev erstattet med en forudsætning om kurvilineær afhængighed, for relationen mellem risiko og alder af typen $Y = a_1 + X^{a_2} + u$, og for relationen mellem risiko og indlæggelsesår af typen $Y = a_1 + X^{-a_2} + u$, hvor a_2 var positiv. Det svarer til en sammenhæng som angivet i figur 8 i stedet for figur 9 og i figur 10 i stedet for 11. Ændringen medførte ingen signifikante forøgelser af de multiple korrelationskoefficienter. Selv om forudsætningen om linearitet ikke var den mest rimelige, var den dog i alle tilfælde adækvat, materialets øvrige svagheder taget i betragtning.

Forudsætningen om fravær af samspils-effekt mellem de uafhængigt va- riabel blev herefter vurderet gennem indførelse af en gruppe nye z variable, som var dannet ved parvis kombination af de uafhængigt variable, som de

hidtidige kørsler havde udpeget som signifikante. Det drejede sig om 7-12 pr. operationsgruppe. Disse nye variable, f. eks. samtidig tilstedeværelse af diabetes og angina pectoris, af senil demens og afmagring etc. betragtedes som nye uafhængigt variable, som indgik i analysen på lige fod med de hidtil anvendte. Såfremt såvel demens og afmagring som simultan optræden heraf viste sig at have signifikante partielle korrelationskoefficienter, ville der hermed være ført bevis for tilstedeværelse af en samspils-effekt mellem dem. Risiko hos en patient med begge sygdomme var således noget andet (og mere?) end summen af de enkelte effekter.

Af P uafhængigt variable kan man danne $P(P-1)/2$ sådanne par. I analyserne var mindste antal 21 svarende til $P = 7$ og største 66 svarende til $P = 12$. En sådan forøgelse af antallet af variable medførte i et par tilfælde en ændring i regressionsligningens udseende, men i intet tilfælde resulterede den i nogen signifikant forbedring af forudsigelserne. Den maksimale forøgelse af den forklarede variation (determinationskoefficienten R^2) var 2%. Jeg turde derfor gå ud fra, at den initiale forudsætning om fravær af samspils-effekt var om ikke korrekt så dog adækvat, materialets øvrige svagheder taget i betragtning. Således skal operativ risiko hos en diabetiker med hjertelidelse betragtes som summen af en diabetesbetinget og en kardial betinget risiko.

Det havde været formelt mere korrekt også at teste for samspils-effekt mellem alle de uafhængigt variable, som udelukkedes af analysen på grund af insignifikante partielle korrelationskoefficienter, og mellem dem på den ene side og de signifikante på den anden, samt at teste med grupper, som var dannet ved sammenslutning af mere end 2 uafhængigt variable og med ikke-lineære relationer. De små forbedringer i analysen, man med ovenstående erfaringer in mente ville kunne forvente, ville dog aldrig kunne retfærdiggøre de enorme forøgelser af beregningerne.

En anden mulig forklaring på analysernes lave effektivitet var forkert valg af operationsgrupper. Der blev derfor udført en række omgrupperinger af patienterne efter sygdom og operation i et forsøg på at finde en hensigtsmæssig balance mellem på den ene side kravet om homogene grupper og på den anden side behovet for så store grupper, at tilfældighederne spillede tilpas ringe rolle.

I kørsel nr. 6 blev hele vægten lagt på patientantallet, medens såvel sygdom som operation ignoreredes. Hele materialet analyseredes under ét med 8 afhængigt variable og 44 uafhængigt under forudsætning af linearitet og fravær af samspils-effekt.

Kørsel nr. 7 tog lidt hensyn til operationernes størrelse, idet patienterne blev opdelt i 2 grupper, "major surgery", som omfattede de tidligere operationsgrupper 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12 og 15 med i alt 4.882 pa-

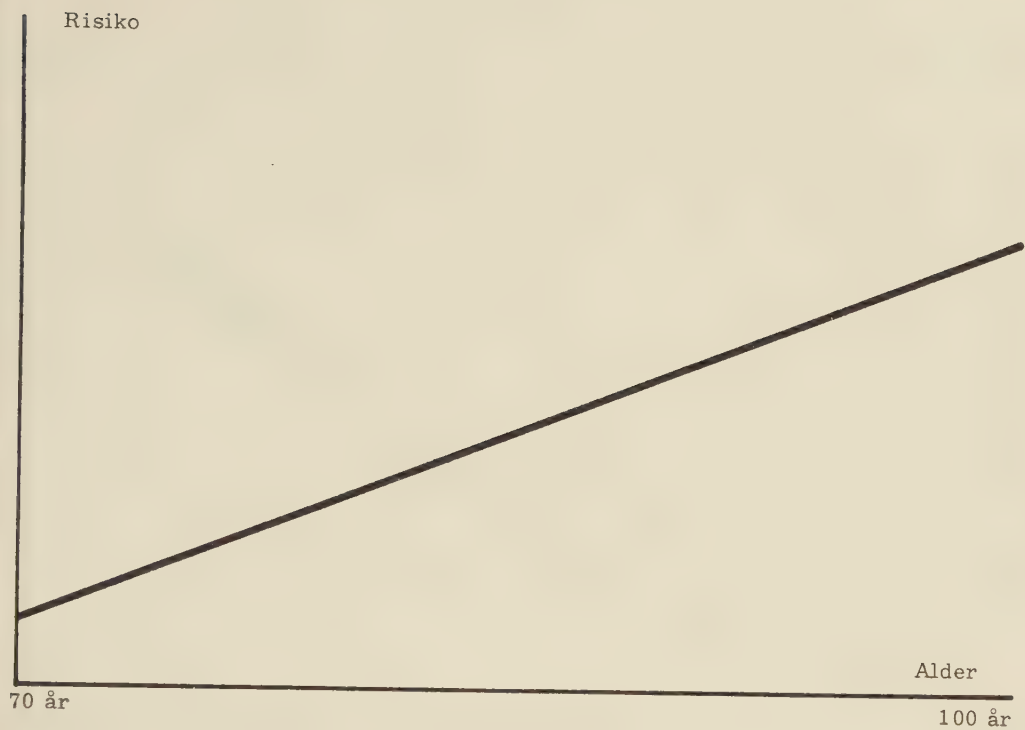


Fig. 8. Lineær relation mellem alder og risiko.

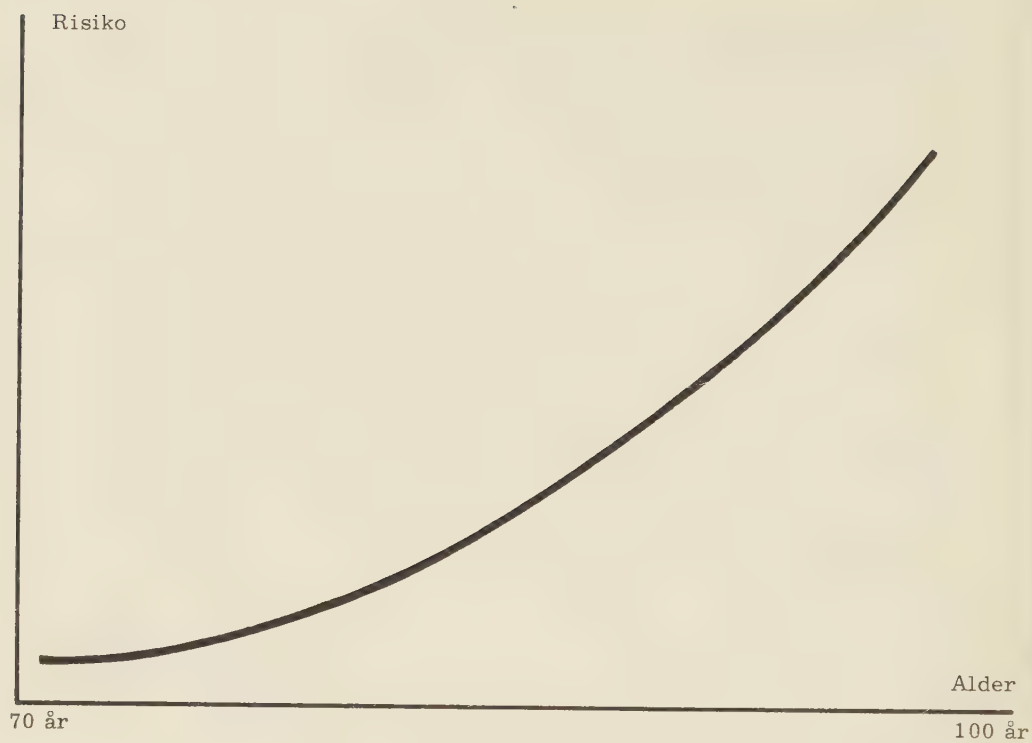


Fig. 9. Kurvi-lineær relation mellem alder og risiko.

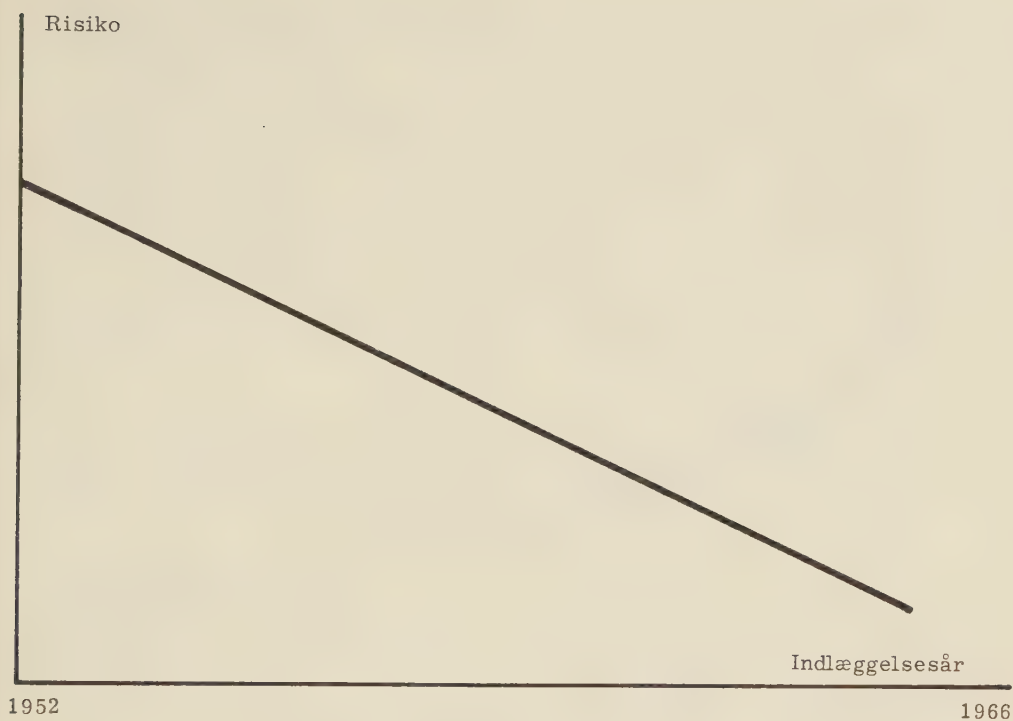


Fig. 10. Lineær relation mellem indlæggelsesår og risiko.



Fig. 11. Kurvi-lineær relation mellem indlæggelsesår og risiko.

tienter, og "minor surgery" med 3.040 patienter omfattende de resterende operationsgrupper 8, 10, 13, 14 og 16. Forudsætninger og antal variable som under kørsel nr. 6.

Kørsel nr. 8 tog yderligere lidt hensyn til sygdommen, idet patienternes opdeltes i 5 grupper; a) abdominalkirurgi omfattende de hidtidige operationsgrupper 1, 2, 3, 4 og 5 med i alt 2.082 patienter, b) urologisk kirurgi omfattende grupperne 6 og 7 med i alt 1.274 patienter, c) ekstremitetskirurgi omfattende de hidtidige grupper 9, 10, 13 og 15 med i alt 1.870 patienter, d) neuro- og thoraxkirurgi omfattende grupperne 11 og 12 med i alt 249 patienter samt e) øvrige operationer omfattende grupperne 8, 14 og 16 med i alt 2.447 patienter. Forudsætninger og variable som under kørsel nr. 6.

I kørsel nr. 9 anvendtes grupperne fra kørsel nr. 7 yderligere opdelt efter om operationen var udført elektivt eller akut. "Major surgery" omfattende således 918 akutte og 3.964 elektive indgreb, "minor surgery" 865 akutte og 2.175 elektive indgreb. Variable og forudsætninger som under kørsel nr. 6.

Under kørsel nr. 10 blev materialet delt op i 4 grupper: a) radikal operation for malign lidelse (657 patienter), b) palliativ eller eksplorativ operation for malign lidelse (709 patienter, c) akut operation for benign lidelse (1.606 patienter) og d) elektiv operation for benign lidelse (4.950 patienter). Variable og forudsætninger som under kørsel nr. 6.

Endelig kom kørsel nr. 11 til at omfatte 12 forskellige relativt homogene operationsgrupper samt en inhomogen rest.

- a) elektiv ventrikelkirurgi for benign sygdom (152 patienter)
- b) elektiv colon-rectumkirurgi for malign lidelse (419 patienter)
- c) elektiv galdevejskirurgi for benign lidelse (421 patienter)
- d) elektiv prostatektomi for benign hypertrofi (926 patienter)
- e) akut operation for appendicitis (213 patienter)
- f) akut operation for gastro-intestinal perforation (263 patienter)
- g) akut operation for mekanisk ileus (377 patienter)
- h) akut operation for gastro-intestinal blødning (85 patienter)
- i) elektiv herniotomi (668 patienter)
- j) operation for hoftebrud (925 patienter)
- k) øvrige osteosynteser (302 patienter)
- l) neuro-, thorax-, og karkirurgi incl. amputationer (601 patienter)
- m) restgruppen (2.570 patienter).

Denne kørsel havde variable og forudsætninger som kørsel nr. 6.

KAPITEL 5

Resultater

"There is something fascinating about science. One gets such wholesale returns of conjecture out of such a trifling investment of fact." (Mark Twain: Life on the Mississippi).

"- but since the time of Student it has been one of the aims of applied statistics to get what we can out of the data we have, even if we have to make clear that we cannot get what others would wish us to provide." (Healy 1968b).

1. TABELLERNE

Dette materiales 7.922 opererede gamle mennesker blev som anført analyseret ved hjælp af trinvis multipel regressionsanalyse i en række kørsler på IBM 7090 - 7094 dataanlæg. Ved de fleste af kørslerne var materialet delt op i mange undergrupper, og ved næsten alle kørsler blev der udført en separat multipel regressionsanalyse for hver af de 8 afhængigt variable. På denne måde blev der i alt udført 640 multiple regressionsanalyser, hver resulterende i én signifikant multipel korrelationskoefficient og indtil 35 signifikante partielle korrelationskoefficienter.

I tabel 14 er angivet de 136 multiple korrelationskoefficienter fra kørsel nr. 3, i tabel 15 de 128 fra kørslerne nr. 6, 7, 8, 9 og 10, og i tabel 16 de 96 multiple korrelationskoefficienter fra kørsel nr. 11. Udeladt er kørslerne nr. 1 (da der var fejl i nogle af hulkortene), kørsel nr. 2 (fejlsøgningsprogrammet) samt kørslerne nr. 4 og nr. 5 (da de opnåede resultater ikke repræsenterede nogen signifikant forbedring af analysen). Det fremgår klart af disse tabeller, at ingen enkelt kørsel har kunnet angive en blot nogenlunde udtømmende beskrivelse af de postoperative dødsfald. Den laveste multiple korrelationskoefficient var 0,2761 (risiko for død indenfor 180 døgn efter vaginale operationer), hvilket svarer til, at kun 7,6% af variationen omkring den gennemsnitlige dødelighed kunne forklares af de analyserede variable. Den højeste multiple korrelationskoefficient var 0,7557 (risiko for død indenfor 0-14 døgn postoperativt i neuro- og thorax-

Tabel 14. De multiple korrelationskoefficienter fra kørsel nr. 3

Operationstype nr.	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180	Afhængigt variabel nr. 5 cardial k.	Afhængigt variabel nr. 6 pulm. k.	Afhængigt variabel nr. 7 throm-emb.	Afhængigt variabel nr. 8 sårkompl.
1 ventrikel	0,5524	0,5449	0,5591	0,5553	0,3562	0,3369	0,3863	0,2547
2 tarm	0,5292	0,5317	0,5700	0,5518	0,1921	0,2834	0,2745	0,2467
3 appendix	0,5388	0,4773	0,5132	0,5808	0,4287	0,4094	0,3929	0,4768
4 galdeveje	0,5356	0,5553	0,5916	0,6360	0,3266	0,3006	0,4027	0,2065
5 abdomen	0,6495	0,6355	0,6306	0,6643	0,4496	0,4981	0,0000	0,3717
6 nyre	0,4993	0,4334	0,5826	0,6417	0,5155	0,3839	0,2986	0,3448
7 prostata	0,3425	0,3650	0,4136	0,4138	0,2624	0,2612	0,2211	0,1685
8 hernier	0,5572	0,5546	0,5430	0,5528	0,4115	0,3169	0,3196	0,2629
9 hoftebrud	0,3771	0,4333	0,5250	0,5695	0,2946	0,2703	0,1131	0,1022
10 osteosynt.	0,5714	0,5417	0,5657	0,6272	0,4512	0,2820	0,5637	0,2654
11 neurok.	0,5590	0,5866	0,6231	0,6847	0,6649	0,5753	0,3961	0,5169
12 thoraxk.	0,6851	0,6004	0,5780	0,6538	0,3011	0,5993	0,6406	0,7250
11 + 12	0,7557	0,7466	0,6933	0,6874	0,5135	0,5407	0,4288	0,4710
13 reposit.	0,5449	0,5449	0,5376	0,6526	0,7345	0,4924	0,2191	0,0000
14 små op.	0,3477	0,3718	0,4787	0,5365	0,2657	0,2474	0,2687	0,2708
15 kark.	0,5957	0,5650	0,5944	0,6151	0,3670	0,4841	0,4653	0,2610
16 prolaps	0,3087	0,3087	0,3087	0,2761	0,4067	0,0000	0,7393	0,5411

Tabel 15. De multiple korrelationskoefficienter fra kørslerne nr. 6, 7, 8, 9 og 10

Operationstype nr.	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180	Afhængigt variabel nr. 5 cardial k.	Afhængigt variabel nr. 6 pulm. k.	Afhængigt variabel nr. 7 thrombemb sårkompl.	Afhængigt variabel nr. 8
Kørsel nr. 6								
Samtlige pt.	0,4865	0,4847	0,5067	0,5352	0,2055	0,2579	0,1838	0,2426
Kørsel nr. 7								
"Major"	0,4850	0,4857	0,5136	0,5330	0,2178	0,2544	0,1794	0,2483
"Minor"	0,5043	0,4893	0,4943	0,5315	0,2759	0,2874	0,2359	0,2104
Kørsel nr. 8								
Abdominal op.	0,5442	0,5437	0,5576	0,5403	0,2223	0,2792	0,2277	0,3184
Urolog. op.	0,3890	0,4162	0,4676	0,5014	0,3291	0,3068	0,2401	0,2110
Ekstrem. op.	0,4338	0,4369	0,5027	0,5713	0,2649	0,2402	0,2012	0,2024
Neur-thorax	0,7557	0,7466	0,6933	0,6874	0,5135	0,5407	0,4288	0,4710
Rester. op.	0,4673	0,4560	0,4739	0,4987	0,2554	0,2331	0,2019	0,2009
Kørsel nr. 9								
"Major" akut	0,4271	0,4292	0,4458	0,4596	0,2477	0,2613	0,1979	0,2581
"Major" elek.	0,4801	0,4893	0,5098	0,5265	0,2272	0,2798	0,1907	0,2574
"Minor" akut	0,4793	0,4686	0,4813	0,5075	0,2614	0,2728	0,1979	0,2217
"Minor" elek.	0,5217	0,5169	0,5201	0,5388	0,2945	0,2978	0,2551	0,2344
Kørsel nr. 10								
Radik. cancer	0,3922	0,4031	0,4389	0,5127	0,3122	0,2865	0,1788	0,2855
Pall. cancer	0,4137	0,4375	0,5163	0,6274	0,3003	0,3561	0,2883	0,2591
Benign. akut	0,4761	0,4779	0,4889	0,4976	0,2611	0,2977	0,2411	0,2352
Benign. elek.	0,5160	0,5132	0,5037	0,5253	0,2859	0,2968	0,2774	0,2413

kirurgi), hvilket svarer til, at 57,1% af variationen omkring den gennemsnitlige dødelighed kunne forklares af de variable.

Det fremgår ligeledes klart, at forudsigelserne var endnu dårligere for så vidt angik de postoperative komplikationer. Her var den laveste multiple korrelationskoefficient 0,1022 (forekomst af postoperative sårkomplikationer ved fraktura colli femoris), hvilket svarer til, at kun ca. 1% af denne gruppes variation omkring den gennemsnitlige infektionsfrekvens kunne forklares af de analyserede variable. Den højeste multiple korrelationskoefficient var 0,7393 (forekomst af thromboemboliske komplikationer ved vaginale operationer), hvilket svarer til, at 54,7% af gruppens variation omkring den gennemsnitlige frekvens af thrombo-emboliske komplikationer kunne forklares af de analyserede uafhængigt variable.

Fordelingen af de tre tabellers i alt 360 multiple korrelationskoefficienter er indtegnet i figur 12. Fordelingskurven er bimodal; men den kan opløses i 2 komponenter, en normalfordelt kurve over korrelationskoefficienterne for forudsigelse af postoperative dødsfald og en unimodal, skæv kurve over korrelationskoefficienterne for forudsigelse af postoperative komplikationer. Middelværdien for den førstnævnte kurve ligger i intervallet mellem $R = 0,5000$ og $R = 0,5499$, hvilket svarer til, at regressionsanalyserne gennemsnitlig forklarer 25%-30% af gruppernes variation omkring den gennemsnitlige postoperative dødelighed. Middelværdien for den sidstnævnte kurve ligger i intervallet mellem $R = 0,2500$ og $R = 0,2999$, hvilket svarer til, at regressionsanalysen gennemsnitlig forklarer 6%-9% af materialets variation omkring den gennemsnitlige postoperative komplikationsfrekvens.

Således skulle forudsigelse af postoperative dødsfald være omkring 4 gange så sikker som forudsigelse af postoperative komplikationer. Det er umiddelbart overraskende, da komplikationerne ofte går forud for og er årsag til de postoperative dødsfald. Nogen fyldestgørende forklaring kender jeg ikke. Registreringen af disse komplikationer har givetvis været mindre nøjagtig end registreringen af den postoperative dødelighed, dels på grund af diagnostisk usikkerhed, overlapning og marginal uskarphed, dels på grund af, at komplikationer indtrådt efter udskrivning langt fra altid er blevet erkendt med samme præcision som dødsfald efter udskrivningen. En anden mulig forklaring er, at disse forhold kunne afhænge mere af den udførte operation og den anvendte anæstesi end af patientens egne karakteristika. Det er derfor muligt, at forudsigelserne kunne forbedres gennem indførelse af operationstype og anæstesiform samt formentlig andre peroperative forhold som forklarende variable.

I konsekvens af denne ringe præcision, vil forudsigelse af postoperative komplikationer i det følgende kun blive omtalt perifert. Hovedvægten lægges på forudsigelse af postoperative dødsfald.

Tabel 16. De multiple korrelationskoefficienter fra kørsel nr. 11

Operationstype nr.	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180	Afhængigt variabel nr. 5 cardial k.	Afhængigt variabel nr. 6 pulm. k.	Afhængigt variabel nr. 7 thrombemb	Afhængigt variabel nr. 8 sårkompl.
Benign. ventr.	0,4013	0,3854	0,4533	0,4887	0,2145	0,2641	0,1916	0,2173
Colon elek.	0,5417	0,5564	0,5401	0,5113	0,3312	0,3071	0,2745	0,2445
Galdeveje	0,5625	0,5835	0,6202	0,6547	0,3476	0,3318	0,4247	0,2462
Prostata	0,3720	0,3894	0,4473	0,4949	0,3011	0,3392	0,2537	0,1979
Appendix	0,5388	0,4773	0,5132	0,5808	0,4287	0,4094	0,3929	0,4768
Perforat.	0,6447	0,6726	0,6611	0,6352	0,1714	0,3489	0,2351	0,5133
Pneus	0,5837	0,6440	0,6513	0,6389	0,3175	0,2814	0,3008	0,2642
Blødning	0,7317	0,6219	0,6342	0,5715	0,5031	0,3448	0,1802	0,3637
Hernie elek.	0,5688	0,5731	0,5458	0,5616	0,3917	0,3462	0,3364	0,2857
Hoftebrud	0,3771	0,4333	0,5250	0,5695	0,2946	0,2703	0,1131	0,1022
Osteosynth.	0,5714	0,5417	0,5657	0,6272	0,4512	0,2820	0,5637	0,2654
Rest	0,4941	0,4861	0,5012	0,5322	0,2464	0,2756	0,2015	0,2341

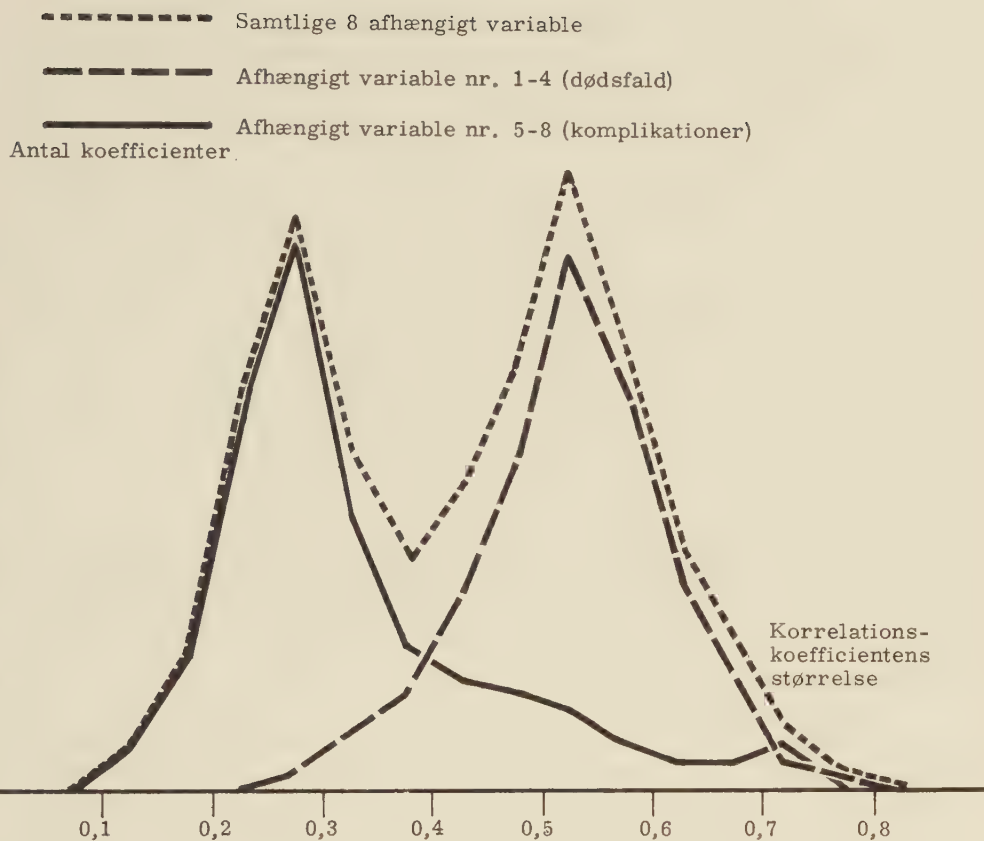


Fig. 12. Fordelingen af undersøgelsens 360 multiplé korrelationskoefficienter.

En multipel, lineær, additiv regressionsligning med "dummy variables" som anvendt i denne undersøgelse har formelen:

$$Y = a_0 X_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_k X_k + u$$

hvor

Y er den observerede risiko (død eller komplikation)

$X_0 = 1$, indført af hensyn til systematikken

a_0 = "intercept" = konstant = basal risiko, dvs. risiko hos en patient uden nogen af de anførte uafhængigt variable

X_k er uafhængigt variabel nr. k

a_k er den dertil hørende regressionskoefficient

k er det samlede antal uafhængigt variable

u = residual er forskellen mellem observeret og beregnet Y (risiko).

I tabel 17 og 18 er for alle 8 multiple regressionsanalyser under kørsel nr. 6 (hele materialet under ét) anført konstanten a_0 , (den basale risiko) samt regressionskoefficienterne a_k til alle de uafhængigt variable X_k , som ved pågældende analyse havde signifikante partielle korrelationskoefficienter. Tabel 19, 20, 21 og 22 angiver de tilsvarende værdier for de 8 regressionsanalyser under kørsel nr. 7 (materialet opdelt i 2 grupper, "major" og "minor surgery"), og tabel 23, til 37 incl. værdierne for de første 4 regressionsanalyser (postoperativ dødelighed) for kørsel nr. 3 (materialet opdelt på 15 operationsgrupper). De øvrige kørsler gav formelsystemer, som var de nævnte systemer underlegne, bedømt både efter de fundne korrelationskoefficienter og efter forudsigelsernes præcision. De vil derfor ikke blive omtalt nærmere.

2. TABELLERNES ANVENDELSE

Det vil i kapitel 7 blive dokumenteret, at resultaterne fra kørsel nr. 6 (tabellerne 17 og 18) gav mere præcise forudsigelser af såvel postoperative dødsfald som komplikationer end nogen anden af de anførte regressionsanalyser. Det er derfor resultaterne fra denne kørsel, som bør anvendes.

Konstanten (basal risiko) i tabellerne nr. 17-37 incl. er fremkommet ved addition af ligningens konstant ("intercept") a_0 og den risiko, som beskrives ved indlæggelsesår (uafhængigt variabel nr. 10). Denne risiko burde ganske vist udregnes i hvert tilfælde for sig; men da formelsystemerne skal anvendes på patienter indlagt senere end 1966, hvor opgørelsesperioden standsede, og da risiko efter alle analyser har været faldende under op-

Tabel 17. Beregning af risiko for postoperativ død, alle operationstyper under ét

Uafhængigt variabel nr. art	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)	-5,3%	-6,1%	-7,6%	-6,4%
9 Mand	1,0% (0,5%)	1,4% (0,5%)	1,6% (0,6%)	-8,3% (1,3%)
12 Hjertelidelse, funktionsgruppe 1	-2,9% (0,8%)	-3,5% (0,9%)	-5,4% (1,0%)	-5,1% (1,1%)
13 -	-	-	-	-
14 -	-	-	-	-
15 -	3,7% (1,0%)	3,5% (1,6%)	5,6% (1,2%)	12,4% (3,2%)
16 -	11,7% (2,4%)	11,2% (2,5%)	15,8% (2,9%)	12,0% (1,0%)
17 -	6,6% (0,8%)	8,1% (0,8%)	10,7% (0,9%)	19,5% (2,0%)
18 -	8,3% (1,5%)	11,1% (1,8%)	10,1% (1,8%)	31,2% (5,8%)
19 -	21,0% (4,2%)	19,9% (4,5%)	21,6% (5,2%)	6,6% (1,8%)
20 -	-	3,0% (1,4%)	-	6,6% (1,5%)
21 -	2,2% (1,1%)	-	-	12,2% (1,7%)
22 -	3,3% (1,3%)	3,3% (1,4%)	5,9% (1,6%)	14,0% (1,1%)
23 -	5,4% (0,7%)	5,8% (0,7%)	9,3% (0,8%)	7,6% (2,8%)
26 Svær kronisk lungelidelse	4,2% (2,0%)	3,9% (2,1%)	4,5% (2,5%)	14,9% (3,0%)
27 Nyrelidelse uden insufficiens	5,2% (2,2%)	5,9% (2,3%)	10,1% (2,7%)	10,0% (1,6%)
28 - med -	4,7% (1,1%)	5,8% (1,2%)	7,4% (1,4%)	13,6% (1,9%)
29 Tidl. apoplexi	8,2% (1,4%)	9,7% (1,5%)	10,8% (1,7%)	4,4% (2,1%)
30 Dementia senilis	-	-	-	25,8% (1,3%)
34 Kronisk leverlidelse	9,0% (1,0%)	9,8% (1,0%)	18,1% (1,2%)	21,7% (4,0%)
35 Diabetes mellitus	18,6% (2,9%)	18,7% (3,1%)	24,3% (3,6%)	2,8% (1,5%)
37 Svær blodtryksforhøjelse	-	-	-	-
38 Adipositas	-2,6% (1,5%)	-2,6% (1,6%)	-3,0% (1,8%)	-2,0% (0,9%)
39 Undervægt (fysiologisk)	-	-	-	-
40 Afmagring	13,0% (1,4%)	13,3% (1,5%)	13,4% (1,7%)	15,5% (1,9%)
41 Anæmi	-	1,2% (0,8%)	2,3% (0,9%)	4,6% (1,0%)
42 Dehydrering	7,3% (1,3%)	8,2% (1,3%)	7,3% (1,5%)	9,0% (1,6%)
43 Hypoproteinæmi	-4,6% (1,9%)	-5,2% (2,0%)	-4,1% (2,3%)	-6,5% (2,6%)
44 Syre-base-elektrolytforstyr.	9,1% (2,0%)	9,0% (2,2%)	9,3% (2,5%)	6,8% (2,8%)
45 Komprimerende malign lidelse	4,6% (1,7%)	5,5% (1,8%)	16,4% (2,0%)	23,3% (2,3%)
46 Akut operation	2,6% (0,8%)	2,4% (0,8%)	2,5% (0,9%)	2,6% (1,0%)
47 Gastro-intestinal perforation	9,8% (2,4%)	14,1% (2,0%)	12,1% (2,3%)	8,0% (2,6%)
48 Mekanisk ileus	5,0% (1,3%)	4,7% (1,4%)	2,6% (1,6%)	-
49 Gastro-intestinal blødning	10,8% (2,4%)	10,4% (2,6%)	8,9% (3,0%)	9,9% (3,4%)
51 Palliat/explorat. op. for cancer	6,3% (0,9%)	7,3% (1,0%)	11,6% (1,1%)	21,2% (1,3%)
52 Særligt stor operation	9,3% (1,9%)	12,2% (2,0%)	16,8% (2,3%)	15,1% (2,6%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 18. Beregning af risiko for postoperativ komplikation, alle operationstyper under ét

Uafhængigt variabel nr. art	Afhængigt variabel nr. 5 cardial kompl.	Afhængigt variabel nr. 6 pulmon. kompl.	Afhængigt variabel nr. 7 thromb-emb kompl	Afhængigt variabel nr. 8 sår komplikat.
Konstant (basal risiko)	-1,6%	-2,7%	-0,8%	2,1%
9 Mand	-	2,4% (0,5%)	0,7% (0,4%)	-
12 Hjertelidelse, funktionsgruppe 1	-	-1,7% (0,9%)	-	-
13 - 2	-	-	-	-
14 - 3	2,9% (0,8%)	2,7% (1,0%)	-	-
15 - 4	7,3% (1,1%)	-	-	-
16 - hjerteforstørrelse	10,4% (2,4%)	-	-	-
17 - gammelt infarkt	3,5% (0,8%)	5,6% (0,8%)	4,6% (0,5%)	2,2% (0,8%)
18 - frisk infarkt	-	-	3,9% (1,1%)	-
19 - angina pectoris	11,0% (4,3%)	-	5,3% (3,2%)	-
20 - grenblok	3,6% (1,4%)	-	-	-
21 - atrieflimren/flagren	-	-	1,8% (0,8%)	-
22 - inverteret T tak	-2,4% (1,3%)	3,7% (0,7%)	0,8% (0,5%)	1,5% (0,7%)
24 - i øvrigt	2,6% (0,7%)	-	-	43,7% (17,2%)
25 Lettere kronisk lungelidelse	-	-	-	-
26 Svar -	-	5,6% (1,2%)	-	-
27 Nyrelidelse uden insufficiens	-	10,8% (2,3%)	3,6% (1,7%)	5,0% (2,4%)
28 - med -	-	3,5% (1,2%)	-	-
30 Dementia senilis	3,5% (1,4%)	4,7% (1,5%)	2,4% (1,0%)	3,7% (1,5%)
34 Kronisk leverlidelse	-	4,1% (1,0%)	-	-
36 Lettere blodtryksforhøjelse	-	15,2% (3,1%)	-	-7,1% (3,2%)
37 Sværere -	-	-	-2,0% (0,9%)	-
38 Adipositas	-	-	-	3,1% (1,6%)
40 Afmagring	-	8,7% (1,5%)	-	3,2% (0,7%)
41 Anæmi	3,1% (1,3%)	-	-	-
42 Dehydrering	-	-	1,2% (0,5%)	1,4% (0,7%)
43 Hypoproteinæmi	-	6,4% (1,1%)	5,8% (0,8%)	-
44 Syre-base elektrolytforstyrrels.	-	-	-	13,7% (2,0%)
45 Komlicerende malign lidelse	3,9% (2,0%)	-	-	-5,5% (2,1%)
46 Akut operation	-	-	2,9% (1,3%)	-
47 Gastro-intestinal perforation	-	-1,6% (0,8%)	-	-3,4% (0,8%)
48 Mekanisk ileus	-	-	-	-7,1% (2,6%)
49 Gastro-intestinal blødning	3,0% (1,2%)	-	-	4,0% (1,3%)
50 Radikal operation for cancer	3,0% (0,9%)	6,1% (1,0%)	-	-
51 Palliat/explorat. op. for cancer	-	3,1% (1,0%)	-	4,4% (1,2%)
52 Særligt stor operation	5,4% (1,9%)	2,3% (1,0%)	4,5% (1,5%)	-
		7,4% (2,0%)		8,7% (2,1%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 19. Beregning af risiko for postoperativ død, "major surgery"

Uafhængigt variabel nr.	art	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko alder 70 indlæggelsesår 1966)					
9	Mand	-6,1%	-7,9%	-9,4%	-7,8%
11	Alder (pr. år over alder 70 år)	-	1,7% (0,8%)	1,9% (0,9%)	-
12	Hjertelidelse, funktionsgruppe 1	0,2% (0,1%)	0,2% (0,1%)	0,4% (0,1%)	0,5% (0,1%)
13	-	-	-	-5,2% (1,7%)	-5,5% (1,6%)
14	-	3,0% (1,0%)	4,1% (1,1%)	2,4% (1,5%)	-
15	-	8,4% (1,4%)	9,1% (1,5%)	8,1% (2,0%)	3,8% (1,9%)
16	-	19,8% (3,1%)	20,7% (3,3%)	22,6% (4,0%)	20,7% (4,4%)
17	-	6,0% (1,1%)	7,6% (1,2%)	11,2% (1,4%)	11,7% (1,4%)
18	-	7,1% (2,1%)	10,9% (2,2%)	11,5% (2,6%)	20,6% (2,8%)
19	-	25,3% (5,6%)	23,1% (6,0%)	28,1% (6,8%)	36,2% (7,6%)
20	-	-	-	-	5,6% (2,5%)
21	-	-	-	-	4,7% (2,0%)
22	-	-	-	-	11,1% (2,4%)
26	Svær kronisk lungelidelse	4,7% (0,9%)	4,7% (1,0%)	10,4% (1,4%)	13,0% (1,3%)
27	Nyrelidelse uden insufficiens	-	-	7,7% (3,9%)	11,3% (4,3%)
28	- med -	6,0% (1,6%)	6,4% (1,7%)	8,7% (1,9%)	11,3% (2,2%)
30	Dementia senilis	7,8% (1,8%)	9,0% (2,0%)	9,8% (2,2%)	12,6% (2,5%)
34	Kronisk leverlidelse	8,4% (1,3%)	10,0% (1,4%)	19,7% (1,6%)	29,2% (1,8%)
35	Diabetes mellitus	12,9% (3,7%)	13,1% (3,9%)	19,6% (4,4%)	18,1% (4,9%)
37	Sværere blodtryksforhøjelse	-	-	3,2% (1,9%)	-
39	Undervægt (fysiologisk)	-	-4,9% (2,4%)	-	-
40	Afmagring	-	-	3,5% (2,1%)	-
41	Anæmi	13,6% (1,7%)	13,2% (1,9%)	14,3% (2,1%)	15,5% (2,4%)
42	Dehydrering	-	1,6% (1,0%)	2,1% (1,2%)	4,7% (1,3%)
43	Hypoproteinæmi	5,3% (1,6%)	6,4% (1,7%)	4,7% (1,8%)	7,1% (1,9%)
44	Syre-base-elektrolytforstyrrelse.	-4,8% (2,3%)	-5,7% (2,5%)	-	-6,8% (3,1%)
45	Komplicerende malign lidelse	7,3% (2,6%)	7,4% (2,7%)	6,0% (3,1%)	-
46	Akut operation	-	5,4% (2,9%)	14,3% (3,3%)	19,7% (3,7%)
47	Gastro-intestinal perforation	11,3% (2,9%)	5,8% (1,6%)	6,3% (1,8%)	8,1% (2,0%)
48	Mexanisk ileus	4,3% (1,9%)	16,1% (1,8%)	12,5% (2,6%)	9,2% (3,0%)
49	Gastro-intestinal blødning	10,5% (2,8%)	3,8% (2,1%)	-	-
51	Palliat/explorat. op. for cancer	7,6% (1,2%)	9,5% (3,0%)	7,4% (3,4%)	8,8% (3,9%)
52	Særligt stor operation	12,0% (2,6%)	8,4% (1,3%)	11,8% (1,4%)	21,7% (1,6%)
			16,2% (2,8%)	23,1% (3,2%)	21,4% (3,6%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 20. Beregning af risiko for postoperativ komplikation, "major surgery"

Uafhængigt variabel nr.	Uafhængigt variabel nr. 5 cardial kompl.	Afhængigt variabel nr. 6 pulmonal kompl	Afhængigt variabel nr. 7 thrombemb kompl. sårkomplikat.	Afhængigt variabel nr. 8 sårkomplikat.
Konstant (basal risiko alder 70 år)	-2,9%	-0,3%	-0,3%	2,3%
9 Mand	-	2,9% (0,8%)	1,0% (0,6%)	-
11 Alder (pr. år over alder 70 år)	0,1% (0,08%)	-	-	-
13 Hjertelidelse, funktionsgruppe 2	4,6% (1,1%)	2,3% (1,1%)	-	-
14 - , - 3	10,8% (1,6%)	6,7% (1,5%)	-	-
15 - , - 4	15,5% (3,5%)	5,4% (3,4%)	-	-
16 - , hjerteforstørrelse	4,0% (1,2%)	5,1% (1,1%)	-	-
17 - , gammelt infarkt	-	-	4,7% (0,7%)	-
18 - , frisk infarkt	15,3% (6,0%)	-	6,5% (1,5%)	-
19 - , angina pectoris	4,1% (2,0%)	-	8,3% (4,2%)	-
21 - , atrieflimren/flagren	-5,2% (1,9%)	-4,0% (1,9%)	-	-
22 - , inverteret T tak	2,8% (1,0%)	2,5% (1,0%)	-	-
23 - , i øvrigt	-	-	-	-
25 Lettere kronisk lungelidelse	-	-	-	1,6% (0,9%)
26 Sværere -	-	6,9% (1,7%)	-	-5,0% (2,9%)
27 Nyrelidelse uden insufficiens	-	9,9% (3,4%)	-	-
28 - med -	-	4,0% (1,7%)	4,1% (2,5%)	6,4% (3,5%)
30 Dementia senilis	-	4,9% (1,9%)	-	-
34 Kronisk leverlidelse	-	3,5% (1,4%)	2,4% (1,4%)	5,0% (2,0%)
36 Lettere blodtryksforhøjelse	-	12,8% (3,8%)	-	-
37 Sværere -	-	-	-2,3% (1,4%)	-
38 Adipositas	-3,9% (2,4%)	-	-	6,4% (2,4%)
40 Afmagering	1,8% (1,0%)	-	-	4,0% (1,0%)
42 Dehydrering	-	-	-	-
43 Hypoproteinæmi	-	8,2% (1,8%)	5,3% (1,0%)	-
44 Syre-base-elektrolytforstyr.	-	4,9% (1,4%)	-	13,4% (2,5%)
45 Komlicerende malign lidelse	-	-	-	-8,8% (2,7%)
46 Akut operation	-	-	3,6% (2,1%)	-
47 Gastro-intestinal perforation	-	-	-1,9% (1,1%)	-
48 Mekanisk ileus	-	-	-	7,4% (3,1%)
49 Gastro-intestinal blødning	-	6,1% (2,9%)	-	4,7% (1,9%)
50 Radikal operation for cancer	-	3,9% (1,3%)	-	-
51 Palliat/explor.op. for cancer	4,6% (1,3%)	2,5% (1,8%)	-	4,0% (1,4%)
52 Særligt stor operation	7,5% (2,8%)	11,2% (2,8%)	-	13,8% (2,9%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 21. Beregning af risiko for postoperativ død, "minor surgery"

Uafhængigt variabel nr.	Uafhængigt variabel art	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant	(basal risiko alder 70 år)	-2,6%	-2,7%	-4,5%	-5,6%
11	Alder (pr. år over alder 70 år)	0,1% (0,06%)	-	0,2% (0,07%)	0,3% (0,08%)
14	Hjertelidelse, funktionsgruppe 3	-	-	3,5% (1,5%)	5,8% (1,7%)
16	Hjertelidelse, hjerteforstørrelse	5,3% (0,8%)	6,3% (0,9%)	6,6% (1,1%)	7,6% (1,3%)
17	- , gammelt infarkt	7,1% (1,7%)	7,2% (1,8%)	4,9% (2,2%)	10,8% (2,5%)
19	- , angina pectoris	-	3,5% (1,5%)	-	3,9% (2,2%)
21	- , atrieflimren/flagren	-	-	3,7% (2,0%)	-
22	- , inverteret T tak	-	-	3,2% (0,9%)	4,2% (1,0%)
25	Lettere kronisk lungelidelse	-	2,8% (1,3%)	2,9% (1,6%)	4,6% (1,8%)
26	Sværere -	10,4% (2,4%)	10,0% (2,5%)	13,9% (3,2%)	19,2% (3,6%)
27	Nyrelidelse uden insufficiens	-	3,2% (1,4%)	4,0% (1,8%)	6,6% (2,0%)
28	- med -	9,4% (1,8%)	10,3% (2,0%)	12,0% (2,4%)	14,2% (2,8%)
30	Dementia senilis	9,2% (1,1%)	8,7% (1,2%)	13,0% (1,5%)	18,3% (1,7%)
31	Andre psykiske lidelser	6,6% (4,1%)	-	-	-
33	Paralysis agitans	-	-	11,5% (5,7%)	-
34	Kronisk leverlidelse	40,3% (4,7%)	39,8% (5,1%)	37,3% (6,2%)	32,9% (7,1%)
36	Lettere blodtryksforhøjelse	-	-2,2% (1,3%)	-3,6% (1,6%)	-3,6% (1,8%)
38	Adipositas	-	-	-	1,7% (1,0%)
40	Afmagring	7,7% (2,2%)	9,2% (2,4%)	-	12,7% (3,4%)
41	Anæmi	-	-	-	3,4% (1,3%)
42	Dehydrering	-	11,4% (2,1%)	15,1% (2,3%)	14,0% (2,7%)
43	Hypoproteinæmi	-	-	-	10,3% (5,6%)
44	Syre-base-elektrolytforstyr.	18,3% (3,5%)	17,9% (3,7%)	28,9% (4,6%)	26,6% (5,2%)
45	Komplicerende malign lidelse	6,2% (1,5%)	6,7% (1,7%)	20,6% (2,0%)	28,4% (2,3%)
46	Akut operation	1,6% (0,6%)	2,2% (0,7%)	3,0% (0,9%)	3,2% (1,0%)
51	Palliat/expior. op. for cancer	-	2,4% (1,4%)	10,1% (1,7%)	17,5% (2,0%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 22. Beregning af risiko for postoperativ komplikation, "minor surgery"

Uafhængigt variabel nr.	Uafhængigt variabel nr. 5 cardial kompl.	Afhængigt variabel nr. 6 pulmonal kompl.	Afhængigt variabel nr. 7 thrombemb kompl.	Afhængigt variabel nr. 8 sårkomplikation
Konstant (basal risiko)	-1,5% 1,1% (0,7%)	-1,2%	-1,0%	0,8% 1,9% (0,9%)
12 Hjertelidelse, funktionsgruppe 1	-	-	-	-
14 - , - 3	-	-	-	-
15 - , - 4	-	-6,4% (3,3%)	1,7% (0,9%)	-
16 - , hjerteforstørrelse	1,9% (0,6%)	5,2% (0,9%)	-	-5,2% (2,1%)
17 - , gammelt infarkt	3,2% (1,3%)	-	4,7% (0,7%)	2,7% (0,9%)
18 - , frisk	-	-	-	-
19 - , angina pectoris	3,4% (1,1%)	-	-	-23,0% (6,1%)
21 - , atriefibrin/flagren	2,0% (1,1%)	-	-	-
22 - , inverteret T tak	1,0% (0,6%)	2,2% (0,8%)	1,2% (0,6%)	-
25 Lettere kronisk lungelidelse	2,9% (0,9%)	3,2% (1,4%)	1,9% (1,1%)	-
26 Sværere -	-	12,4% (2,7%)	-	-
27 Nyrelidelse uden insufficiens	-	-	-	-
28 - med -	4,7% (1,4%)	-	2,0% (1,2%)	-
30 Dementia senilis	3,6% (0,8%)	-	2,7% (1,3%)	-
34 Kronisk leverlidelse	7,0% (3,5%)	5,1% (1,3%)	-2,2% (1,0%)	-
36 Lettere blodtryksforhøjelse	-	21,7% (5,4%)	-	-
38 Adipositas	-	-2,5% (1,4%)	-1,7% (1,0%)	-2,2% (1,3%)
40 Afmagring	-	-	-	3,2% (0,7%)
42 Dehydrering	-	6,7% (2,6%)	-	-
43 Hypoproteinæmi	4,9% (1,3%)	7,8% (2,1%)	7,6% (1,6%)	-4,7% (2,1%)
44 Syre-base-elektrolytforstyr.	-	-	-8,3% (3,1%)	14,7% (4,0%)
45 Komprimerende malign lidelse	10,7% (2,6%)	-	-	9,4% (3,8%)
46 Akut operation	-	3,9% (1,8%)	3,0% (1,3%)	-
50 Radikal operation for cancer	-	-	2,4% (0,5%)	-1,6% (0,7%)
51 Palliat/explor. op. for cancer	-	-	-8,6% (2,0%)	4,2% (1,3%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 23. Beregning af risiko for postoperativ død, ventrikelkirurgi (type 1)

Uafhængigt variabel nr.	Uafhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Uafhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Uafhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Uafhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)	-3,7%	-6,0%	1,3%	-0,1%
9 Kvinde	-	-	-10,5% (3,2%)	-8,9% (3,5%)
13 Hjertelidelse, funktionsgruppe 2	-	-	8,8% (4,3%)	11,8% (4,5%)
14 - , 3	-	-	19,0% (6,4%)	27,5% (6,1%)
16 - , hjerteforstørrelse	12,6% (3,9%)	15,9% (4,3%)	11,2% (5,3%)	-
17 - , gammelt infarkt	-	22,1% (8,3%)	-	-
19 - , angina pectoris	17,0% (7,4%)	-	-	-
22 - , inverteret T tak	10,4% (3,1%)	8,5% (3,4%)	12,5% (3,8%)	9,5% (4,2%)
26 Sværere kronisk lungelidelse	38,5% (19,2%)	-	-	-
27 Nyrelidelse uden insufficiens	18,4% (6,9%)	20,5% (7,5%)	-	-
28 - med -	43,7% (8,7%)	55,9% (9,4%)	44,1% (10,3%)	37,4% (11,1%)
30 Dementia senilis	21,6% (7,2%)	21,4% (7,8%)	19,6% (8,3%)	24,1% (9,0%)
33 Paralysis agitans	70,9% (27,5%)	80,1% (29,4%)	-	-
34 Kronisk leverlidelse	-	-	34,2% (13,0%)	-
37 Sværere blodtryksforhøjelse	85,2% (19,4%)	84,1% (21,1%)	79,1% (22,5%)	83,3% (24,3%)
40 Afmagering	8,4% (3,5%)	-	10,8% (4,4%)	-
42 Dehydrering	-	8,5% (4,1%)	-	-
44 Syre-base-elektrolytforstyrrelse	12,2% (5,6%)	-	19,6% (6,4%)	-
47 Gastro-intestinal perforation	11,8% (4,0%)	9,9% (4,5%)	10,0% (4,7%)	12,1% (5,1%)
51 Palliat/exp. op. for cancer	12,2% (3,2%)	15,1% (3,5%)	16,9% (3,6%)	25,1% (4,2%)
52 Særligt stor operation	-	18,9% (6,4%)	20,3% (6,8%)	15,8% (7,4%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 24. Beregning af risiko for postoperativ død, tarmkirurgi (type 2)

Uafhængigt variabel nr.	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)	-3,5%	-5,4%	-7,1%	-8,0%
12 Hjertelidelse, funktionsgruppe 1	-	-9,0% (3,8%)	-	-
13 - , - 2	-	-	-	-
14 - , - 3	9,1% (3,7%)	-	13,8% (3,2%)	12,2% (3,5%)
15 - , - 4	27,2% (12,3%)	-	20,7% (4,3%)	21,2% (4,6%)
16 - , hjerteforstørrelse	17,2% (3,3%)	22,2% (3,8%)	45,9% (13,6%)	41,7% (14,4%)
18 - , frisk infarkt	-	-	18,6% (3,9%)	17,0% (4,1%)
21 - , atrieflimren/flagren	-	-	-	53,5% (25,1%)
22 - , inverteret T tak	6,2% (2,7%)	12,0% (5,9%)	-	-
34 Kronisk leverlidelse	61,0% (30,0%)	-	-	-
37 Sværere blodtryksforhøjelse	-	-	-	-
40 Afmagring	19,8% (4,2%)	21,4% (4,4%)	-24,3% (8,4%)	-25,4% (8,9%)
43 Hypoproteinæmi	-	-	21,6% (4,7%)	22,9% (5,0%)
44 Syre-base-elektrolytforstyr.	16,9% (4,3%)	16,8% (4,5%)	-11,3% (4,8%)	-
45 Komlicerende malign lidelse	32,4% (8,4%)	28,1% (8,7%)	15,1% (4,8%)	14,4% (5,1%)
47 Gastro-intestinal perforation	33,1% (4,4%)	33,1% (4,6%)	39,4% (4,8%)	34,6% (5,1%)
51 Palliat/explor. op. for cancer	-	-	39,4% (4,8%)	34,6% (5,1%)
			5,8% (2,8%)	9,3% (2,9%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 25: Beregning af risiko for postoperativ død, appendektomi (type 3)

Uafhængigt variabel nr.	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)	2,4% -7,7% (2,6%)	3,2% -7,3% (2,8%)	4,0%	3,5%
9 Kvinde	-	-	-	-
12 Hjertelidelse, funktionsgruppe 1	-	-	-	-
16 - , hjerteforstørrelse	-	-	-	-
20 - , grenblok	18,4% (5,7%)	18,2% (6,2%)	10,8% (4,8%)	20,3% (6,7%)
21 - , atrieflimren/flagren	-	-	14,9% (7,0%)	29,7% (5,5%)
22 - , inverteret T tak	19,7% (3,4%)	18,5% (3,6%)	-	-
25 Lettere kronisk lungelidelse	-12,5% (5,1%)	-	17,9% (4,1%)	27,4% (10,6%)
30 Dementia senilis	-	-	-	12,3% (4,7%)
42 Dehydrering	7,7% (3,5%)	-	22,0% (7,2%)	-
44 Syre-base-elektrolytforstyr.	37,8% (9,8%)	44,8% (10,2%)	34,4% (11,2%)	27,5% (11,4%)
47 Perforation	8,0% (3,0%)	8,4% (3,2%)	8,5% (3,1%)	7,4% (3,2%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 26. Beregning af risiko for postoperativ død, galdevejsoperationer (type 4)

Uafhængigt variabel nr.	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)	-4,3% 13,5% (3,8%)	-5,1% 11,4% (3,9%)	-2,5% 15,1% (4,2%)	-2,9% 19,0% (4,2%)
14 Hjertelidelse, funktionsgruppe 3	81,8% (17,0%)	79,9% (17,5%)	76,5% (18,7%)	79,7% (19,7%)
15 - , -	8,1% (2,7%)	7,7% (2,8%)	7,8% (3,0%)	-
16 - , hjerteforstørrelse	-	-	-	-
30 Dementia senilis	22,1% (5,2%)	15,4% (5,5%)	21,4% (5,8%)	21,3% (7,3%)
40 Afmagring	-	-	-	-
41 Anæmi	-	-	-	-
42 Dehydrering	8,8% (3,0%)	8,5% (3,1%)	11,0% (3,3%)	9,4% (3,3%)
47 Perforation	19,2% (3,7%)	22,0% (3,9%)	20,7% (4,1%)	11,3% (3,5%)
50 Radikalt op. cancer	-	30,4% (9,4%)	25,5% (10,0%)	21,7% (4,4%)
51 Palliat/exp. op. cancer	13,6% (3,3%)	16,5% (3,4%)	23,3% (3,6%)	26,8% (10,6%)
52 Særligt stor operation	12,8% (3,9%)	14,2% (4,0%)	22,3% (4,3%)	45,9% (3,7%)
				22,0% (4,5%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 27. Beregning af risiko for postoperativ død, øvrige abdominale operationer (type 5)

Uafhængigt variabel nr. art	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)	-7,7%	-6,1%	0,9%	-2,5%
15 Hjertelidelse, funktionsgruppe 4	75,1% (20,4%)	83,7% (20,2%)	61,1% (24,8%)	88,7% (24,9%)
17 - , gammelt infarkt	66,6% (22,4%)	70,3% (23,0%)	82,7% (24,0%)	-
19 - , angina pectoris	30,8% (11,3%)	33,8% (11,6%)	-	44,8% (12,5%)
22 - , inverteret T tak	7,5% (2,6%)	-	-	-
30 Dementia senilis	49,8% (11,5%)	52,6% (12,0%)	93,4% (13,6%)	76,3% (14,8%)
34 Kronisk leverlidelse	13,4% (6,7%)	-	24,8% (8,2%)	-
40 Afmagring	15,4% (6,3%)	27,5% (6,5%)	-	24,9% (8,3%)
47 Gastro-intestinal perforation	23,9% (9,0%)	21,7% (9,4%)	-	54,8% (11,6%)
49 Gastro-intestinal blødning	-	-	24,9% (10,0%)	45,5% (10,3%)
51 Palliat/explo. op. for cancer	-	-	19,5% (5,8%)	19,8% (6,2%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 28. Beregning af risiko for postoperativ død, operationer på urinveje og nyrer, (type 6)

Uafhængigt variabel nr. art	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)	-2,0%	-1,2%	-1,2%	-3,5%
12 Hjertelidelse, funktionsgruppe 1	-11,3% (4,0%)	-	-24,0% (6,6%)	-
13 - ,	-	-	-13,2% (5,2%)	-
16 - , hjerteforstørrelse	6,8% (3,3%)	10,4% (3,7%)	26,4% (4,8%)	23,1% (5,1%)
17 - , gammelt infarkt	15,6% (5,9%)	30,4% (6,4%)	37,8% (8,7%)	28,2% (8,9%)
20 - , grenblok	20,0% (5,9%)	-	23,9% (8,7%)	21,1% (9,1%)
22 - , inverteret T tak	13,6% (3,3%)	-	34,4% (5,6%)	14,4% (4,5%)
29 Apoplexi	-	-	-	30,6% (13,0%)
30 Dementia senilis	-	-	-	25,8% (9,0%)
41 Anæmi	6,4% (2,9%)	-	13,2% (4,0%)	15,5% (4,5%)
45 Komplicerende malign lidelse	-	20,1% (8,4%)	38,8% (10,8%)	36,0% (11,8%)
46 Akut operation	18,7% (5,1%)	19,9% (5,6%)	-	24,9% (7,8%)
51 Palliat/explo. op. for cancer	-	-	-	30,1% (5,6%)
52 Særligt stor operation	-	-	22,5% (7,9%)	16,9% (8,5%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 29. Beregning af risiko for postoperativ død, prostatektomi (type 7)

Uafhængigt variabel nr.	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)	-5,4%	1,1%	-7,4%	-3,9%
12 Hjertelidelse, funktionsgruppe 1	-	-	-7,0% (2,3%)	-
15 - , - 4	23,4% (6,5%)	20,8% (6,9%)	27,0% (8,1%)	23,7% (8,5%)
16 - , hjerteforstørrelse	8,7% (1,7%)	11,3% (1,8%)	15,2% (2,2%)	17,6% (2,2%)
17 - , gammelt infarkt	11,0% (3,6%)	16,1% (3,9%)	14,1% (4,5%)	13,6% (4,7%)
22 - , inverteret T tak	5,4% (1,5%)	5,6% (1,6%)	10,7% (2,1%)	7,4% (2,0%)
23 - , ledningsforstyrrelse	-	-	13,3% (5,7%)	-
26 Sværere kronisk lungelidelse	-	-	11,4% (5,6%)	18,9% (5,9%)
27 Nyrelidelse uden insufficiens	7,2% (3,2%)	-	7,8% (4,0%)	9,5% (4,1%)
30 Dementia senilis	-	-	8,3% (3,7%)	10,2% (3,8%)
31 Andre psykiske lidelser	-	-	27,5% (12,7%)	26,0% (13,3%)
34 Kronisk leverlidelse	28,6% (11,7%)	28,2% (12,5%)	-	-
40 Afmagring	-	-	-	-
42 Dehydrering	16,7% (5,3%)	22,9% (5,6%)	-	21,4% (9,5%)
51 Palliativ op. for malignitet	6,6% (2,5%)	6,6% (2,7%)	26,2% (6,6%)	24,7% (6,8%)
			9,2% (3,1%)	8,3% (3,2%)

Tabel 30. Beregning af risiko for postoperativ død, herniotomi (type 8)

Uafhængigt nr.	art	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døg	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døg	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døg	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døg
	Konstant (basal risiko)	-1,8%	-1,3%	-0,3%	-2,3%
14	Hjertelidelse, funktionsgruppe 3	4,6% (2,3%)	-	-	7,4% (2,6%)
16	- , hjerteforstørrelse	6,8% (1,8%)	7,9% (1,7%)	9,3% (1,8%)	10,0% (2,1%)
19	- , angina pectoris	-	7,3% (3,0%)	6,5% (3,2%)	-
25	Lettere kronisk lungelidelse	-	-	-	7,1% (2,3%)
26	Svære -	14,3% (4,4%)	14,7% (4,5%)	21,6% (4,8%)	21,2% (5,0%)
28	Nyrelidelse med insufficiens	15,3% (4,1%)	13,5% (4,1%)	12,2% (4,4%)	-
29	Apoplexi	-	-	-	12,4% (4,7%)
30	Dementia senilis	12,7% (2,4%)	12,2% (2,4%)	13,6% (2,6%)	17,4% (2,7%)
34	Kronisk leverlidelse	41,9% (11,1%)	38,0% (11,4%)	37,8% (12,2%)	38,6% (12,8%)
36	Lettere blodtryksforhøjelse	-	-	-	-7,7% (3,3%)
37	Svære -	-7,6% (3,6%)	-	-	-
41	Anæmi	-7,7% (2,6%)	-8,1% (2,7%)	-5,8% (2,8%)	-
42	Dehydrering	13,2% (2,3%)	12,0% (2,5%)	10,1% (2,6%)	7,0% (2,8%)
44	Syre-base-elektrolytforstyrrelse	17,6% (4,4%)	15,9% (4,5%)	15,3% (4,8%)	16,2% (5,0%)
45	Komplicerende malign lidelse	-	-	-	9,1% (3,7%)
47	Tarmgangræn	47,2% (5,9%)	43,6% (6,1%)	42,9% (6,5%)	46,2% (6,7%)
48	Ileus	-	3,7% (1,8%)	5,2% (1,9%)	6,1% (2,0%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 31. Beregning af risiko for postoperativ død, osteosyntesis colli femoris (type 9)

Uafhængigt variabel nr.	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)	-1,4%	-3,6%	-5,5%	-4,1%
12 Hjertelidelse, funktionsgruppe 1	-	-	-9,8%	-
13 - 2	5,7% (2,0%)	-	-	-
14 - 3	18,3% (2,9%)	14,1% (3,1%)	-	-
16 - hjerteforstørrelse	-	-	9,9% (2,7%)	9,1% (2,9%)
17 - gammelt infarkt	15,7% (5,7%)	24,2% (6,1%)	26,4% (6,9%)	30,1% (7,3%)
19 - angina pectoris	-	12,9% (4,4%)	-	14,2% (5,5%)
20 - grenblok	-	-	-	-
21 - atrieflimren/flagren	-	-	8,8% (4,3%)	-
22 - inverteret T tak	-	4,9% (2,1%)	13,6% (5,0%)	20,1% (5,3%)
27 Nyrelidelse uden insufficiens	-	13,2% (4,1%)	14,8% (2,7%)	14,1% (2,7%)
28 - med -	-	19,2% (4,8%)	19,2% (4,8%)	20,6% (5,2%)
30 Dementia senilis	13,4% (2,3%)	17,8% (6,2%)	34,1% (7,3%)	30,9% (7,8%)
35 Diabetes mellitus	7,9% (3,8%)	16,7% (2,4%)	25,6% (2,9%)	36,4% (3,0%)
40 Afmagring	16,7% (7,3%)	-	13,3% (4,8%)	14,1% (5,1%)
42 Dehydrering	-	-	27,8% (6,4%)	21,5% (6,8%)
43 Hypoproteinæmi	-	28,8% (7,8%)	-	38,7% (8,1%)
	-	34,9% (14,5%)	-	-

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 32. Beregning af risiko for postoperativ død, øvrige osteosynteser (type 10)

Uafhængigt variabel nr.	art	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
12	Konstant (basal risiko)	1,3%	1,3%	1,2%	0,4%
17	Hjertelidelse, funktionsgruppe 1	-	-8,7% (3,9%)	-	-
19	, gammelt infarkt	47,3% (12,6%)	48,7% (14,5%)	57,0% (14,6%)	52,6% (15,3%)
22	, angina pectoris	-	-	-	34,2% (11,7%)
26	, inverteret T tak	-	9,3% (3,1%)	12,0% (3,5%)	11,8% (3,6%)
28	Svære kronisk lungelidelse	-	-	-	43,7% (18,2%)
29	Nyrelidelse med insufficiens	25,5% (10,3%)	25,3% (12,1%)	-	-
30	Apoplexi	-	-	22,0% (10,2%)	33,8% (10,8%)
35	Dementia senilis	9,8% (3,7%)	-	12,7% (5,2%)	20,4% (5,6%)
37	Diabetes mellitus	-	10,8% (5,2%)	-	-
39	Svære blodtryksforhøjelse	-	18,6% (6,9%)	-	27,0% (8,9%)
42	Undervægt (fysiologisk)	-	-	19,2% (8,8%)	31,6% (9,2%)
44	Dehydrering	-	-	54,4% (18,5%)	59,3% (19,4%)
45	Syre-base-elektrolytforstyrrelse	45,1% (21,6%)	50,0% (25,0%)	-	-
	Komplicerende malign lidelse	19,7% (4,6%)	19,0% (5,3%)	47,2% (6,8%)	53,0% (7,2%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 33. Beregning af risiko for postoperativ død, neuro- og thoraxkirurgi (type 11 og 12)

Uafhængigt nr.	art	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)					
9	Mand	-4,1%	-5,1%	-4,4%	-8,2%
13	Hjertelidelse, funktionsgruppe 2	14,8% (4,0%)	6,7% (3,5%)	8,1% (4,2%)	8,7% (4,4%)
15	-	-	22,2% (4,4%)	17,7% (5,2%)	-
16	hjerterforstørrelse	-	-	42,8% (22,3%)	-
17	gammelt infarkt	-	-	-	-
20	grenblok	31,1% (17,1%)	-	-	16,4% (7,1%)
21	atrieflimren/flagren	-	15,6% (7,8%)	-	-
22	inverteret T tak	16,7% (8,2%)	-	-	-
23	andre ledningsforstyr.	-	-	31,6% (10,6%)	-
25	Lettene kronisk lungelidelse	16,5% (8,1%)	20,7% (8,8%)	-	36,5% (11,6%)
26	Svære -	13,1% (6,6%)	13,4% (6,1%)	32,7% (10,9%)	15,5% (6,0%)
28	Nyrelidelse med insufficiens	26,8% (9,8%)	21,2% (10,6%)	16,2% (8,4%)	27,7% (12,1%)
30	Dementia senilis	24,7% (10,0%)	19,7% (10,7%)	-	-
34	Kronisk leverlidelse	-	26,9% (11,8%)	28,3% (14,2%)	32,8% (14,5%)
35	Diabetes mellitus	40,9% (12,5%)	31,4% (13,4%)	48,3% (15,6%)	49,6% (15,8%)
37	Svære blodtryksforhøjelse	21,8% (8,6%)	21,4% (9,1%)	24,1% (11,1%)	52,8% (17,4%)
42	Dehydrering	-	-36,4% (13,5%)	-45,4% (16,4%)	-
45	Komplicerende malign lidelse	-	-	-	-
46	Akut operation	15,8% (3,9%)	27,0% (14,5%)	-	50,1% (12,4%)
49	Større blødning	62,0% (16,9%)	20,9% (4,2%)	28,2% (5,1%)	-
51	Palliat/explor.op. for cancer	-	66,2% (18,2%)	68,0% (22,2%)	26,4% (5,6%)
		-	-	9,9% (5,1%)	32,5% (5,6%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 34. Beregning af risiko for postoperativ død, repositioner (type 13)

Uafhængigt variabel nr.	art	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)					
12	Hjertelidelse, funktionsgruppe 1	-0,6%	-0,6%	-1,2%	-6,0%
14	- , -	-	-	-	-12,1% (4,5%)
16	- , hjerteforstørrelse	12,3% (2,4%)	12,3% (2,4%)	13,4% (5,0%)	-
20	- , grenblok	12,0% (5,1%)	12,0% (5,1%)	9,9% (3,9%)	9,4% (4,0%)
22	- , inverteret T tak	-	-	-	-
25	Lettete kronisk lungelidelse	-	-	-	11,9% (3,6%)
27	Nyrelidelsen uden insufficiens	-	-	-	25,5% (7,3%)
30	Dementia senilis	-	-	-	18,6% (6,4%)
33	Paralysis agitans	9,7% (2,6%)	9,7% (2,6%)	12,4% (4,1%)	30,6% (4,4%)
34	Kronisk leverlidelse	-	-	49,5% (13,2%)	41,1% (14,4%)
40	Afmagring	88,4% (12,4%)	88,4% (12,4%)	74,0% (19,2%)	87,3% (20,2%)
42	Dehydrering	-	-	-	-21,5% (10,3%)
				72,0% (19,3%)	84,1% (20,2%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 35. Beregning af risiko for postoperativ død, andre mindre operationer (type 14)

Uafhængigt nr.	art	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
	Konstant (basal risiko)	0,5%	-0,1%	-0,2%	-4,9%
9	Kvinde	-2,0% (0,8%)	-2,0% (0,9%)	-3,1% (1,1%)	-
14	Hjertelidelse, funktionsgruppe 3	3,2% (1,5%)	-	-	-
16	, hjerteforstørrelse	4,1% (1,1%)	3,4% (1,2%)	7,4% (1,5%)	8,0% (1,9%)
17	, gammelt infarkt	6,3% (2,2%)	7,4% (2,3%)	-	13,4% (3,6%)
19	, angina pectoris	-	-	-	4,7% (1,2%)
20	, grenblok	5,3% (1,8%)	5,5% (2,0%)	-	-
26	Svære kronisk lungelidelse	10,4% (3,3%)	9,3% (3,6%)	15,6% (4,7%)	23,8% (5,6%)
27	Nyrelidelse uden insufficiens	-	6,0% (2,0%)	-	9,5% (3,2%)
28	med -	-	5,6% (2,4%)	-	12,5% (3,8%)
29	Apoplexi	-	-	-8,9% (4,4%)	-
30	Dementia senilis	5,4% (1,6%)	4,8% (1,8%)	12,0% (2,4%)	12,0% (2,8%)
34	Kronisk leverlidelse	28,7% (6,4%)	29,3% (7,0%)	-	-
38	Adipositas	-	-	-	-3,4% (1,6%)
40	Afmagring	8,9% (2,6%)	9,4% (2,8%)	-	19,9% (4,7%)
41	Anæmi	-	-	3,9% (1,7%)	4,5% (2,1%)
42	Dehydrering	-	19,7% (4,0%)	48,7% (6,8%)	59,2% (8,2%)
43	Hypoproteinæmi	14,6% (3,6%)	-	-32,2% (8,4%)	-40,6% (10,2%)
44	Syre-base-elektrolytforstyrrelser	-	-	56,8% (11,1%)	43,3% (13,1%)
45	Komprimerende malign lidelse	7,5% (2,0%)	8,5% (2,2%)	25,4% (2,9%)	35,3% (3,5%)
46	Akut operation	2,8% (1,0%)	2,6% (1,1%)	-	-
51	Palliat/expl. op. for cancer	-	3,3% (1,4%)	11,2% (1,9%)	19,1% (2,2%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 36. Beregning af risiko for postoperativ død, karkirurgi og amputation (type 15)

Uafhængigt variabel nr.	art	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)		1,6%	3,5%	1,7%	5,9%
14 Hjertelidelse, funktionsgruppe 3		-	13,9% (3,6%)	25,5% (4,4%)	34,5% (4,7%)
15 - , -		31,5% (6,0%)	44,2% (6,8%)	40,2% (8,3%)	45,9% (8,9%)
18 - , frisk infarkt		35,6% (8,5%)	32,0% (9,4%)	39,5% (11,4%)	40,1% (12,4%)
20 - , grenblok		10,1% (4,1%)	16,2% (4,6%)	22,4% (5,6%)	-
25 Lettere kronisk lungelidelse		20,9% (5,8%)	20,6% (6,5%)	17,4% (8,0%)	-
30 Dementia senilis		8,4% (3,4%)	8,9% (3,8%)	17,9% (4,7%)	29,4% (5,0%)
34 Kronisk leverlidelse		44,2% (17,8%)	42,0% (19,9%)	-	74,0% (26,3%)
36 Lettere blodtryksforhøjelse		16,7% (6,2%)	-	-	-
44 Syre-base-elektrolytforstyrrelser		-	-	80,1% (24,1%)	75,8% (26,3%)
46 Akut operation		12,6% (3,6%)	-	-	-
52 Særligt stor operation		55,8% (11,4%)	51,1% (12,8%)	59,5% (15,5%)	47,1% (16,9%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

Tabel 37. Beregning af risiko for postoperativ død, vaginale operationer (type 16)

Uafhængigt variabel nr.	art	Afhængigt variabel nr. 1 død 0-14 døgn	Afhængigt variabel nr. 2 død 0-30 døgn	Afhængigt variabel nr. 3 død 0-90 døgn	Afhængigt variabel nr. 4 død 0-180 døgn
Konstant (basal risiko)		-0,3%	-0,3%	-0,3%	-
16 Hertelidelse, hjerteforstørrelse		4,0% (1,3%)	4,0% (1,3%)	4,0% (1,3%)	4,0% (1,3%)
27 Nyrelidelse uden insufficiens		6,2% (1,6%)	6,2% (1,6%)	6,2% (1,6%)	6,2% (1,6%)
30 Dementia senilis		-	-	-	10,0% (2,7%)

Det forreste tal angiver regressionskoefficienten, det bageste tal (i parentes) angiver spredningen herpå.

gørelsesperioden, har jeg for at lette tabellernes anvendelse og for ikke at friste til ekstrapolation i regressionsligningerne, systematisk anvendt år 1966 som basis. Hvor analysen således f. eks. angav $a_0 = 0,3414\%$ og en regressionskoefficient til uafhængigt variabel nr. 10 (indlæggelsesår) på $a_{10} = -0,0017\%$, er i tabellen angivet en konstant på $0,2292\%$, nemlig $(0,3414\% + 66 \times -0,0017\%)$. Havde jeg i stedet valgt 1971, skulle konstanten have været $0,2207\%$ svarende til $(0,3414\% + 71 \times -0,0017\%)$; men det er ekstrapolation i ligningen. Det ses dog samtidig, at da koefficienten overalt i undersøgelsen numerisk var lav, bliver fejlen ved systematisk anvendelse af 1966 negligabel. Spredningen på såvel ligningens originale intercept som på koefficienten til uafhængigt variabel nr. 10 (indlæggelsesår) var overalt så lille, at den i tabellerne anførte basale risiko i intet tilfælde havde en spredning over $0,09\%$. Den er derfor udeladt.

For en given patient beregnes risiko da som summen af konstanten for pågældende afhængigt variable (død eller komplikation) og talværdierne (regressionskoefficienterne a_k) for de risikofaktorer (uafhængigt variable), som patienten besidder. Risikofaktorer, som er anført i tabellen, men som ikke findes hos patienten, anvendes ikke, lige så lidt som risikofaktorer hos patienten, som ikke er anført i tabellen. Således er risiko for død indenfor 14 døgn efter akut operation for incarcereret ingvinalhernie med ileus hos en 75-årig mand med hjertelidelse i funktionsgruppe 3, hjerteforstørrelse, senil demens og anæmi (tabel 30, afhængigt variabel nr. 1:

basal risiko	- 1,8%
hjertelidelse, funktionsgruppe 3	+ 4,6%
- , hjerteforstørrelse	+ 6,8%
dementia senilis	+12,7%
anæmi	<u>- 7,7%</u>
Beregnet risiko	+14,6%

Det får ingen indflydelse på dette resultat, at patienten opereres akut for ileus, da dette forhold ikke indgår i tabellen for afhængigt variabel nr. 1 (selv om det indgår for afhængigt variable nr. 2, 3 og 4). Lige så lidt spiller det en rolle, at kronisk leverlidelse efter tabellen er en betydningsfuld risikofaktor. Den forekom nemlig ikke hos patienten og skal derfor ikke indgå i udregningen.

I virkeligheden burde denne beregning have haft udseende som den anførte formel med i alt 44 led. For overskuelighedens skyld har jeg imidlertid udeladt alle variable med insignifikante partielle korrelationskoefficienter samt alle variable, som skønt opført i tabellen ikke forekom hos patienten. Pågældende led i ligningen bliver nemlig $a_m \times 0 = 0$.

Det er klart, at man ikke kan påvirke forløbet af en given operation gen-

nem udfyldelse af en multipel regressionsligning. Formlerne tjener alene til forudsigelse af operativ risiko. De er ikke forklarende, men diskriptive og må fortolkes således: En given uafhængigt variabel er retrospektivt observeret så ofte hos patienter, som ikke overlevede operationen, og så sjældent hos dem, der gjorde, at man i fremtiden må forvente, at forekomst af pågældende risikofaktor peger på en forøget dødelighed. Det forudsættes, at materiale, sygdomme, indikationer, behandling etc. er konstant. Tabellerne burde derfor stå uden kommentarer. Hvilke variable, de indeholder, hvilke, de ikke indeholder, og hvilken betydning, de er tillagt, er for så vidt uden betydning for deres anvendelse til præoperativ beregning af operativ risiko. Hvis hårfarve findes korreleret til risiko, kan denne oplysning anvendes til forudsigelse af dødsfald uden hensyn til kausaliteten. Nogle få kommentarer til tabellerne vil dog være påkrævede.

De uafhængigt variable er udvalgt blandt mange hundrede mulige på basis af litteraturens angivelser. Man er derfor på forhånd afskåret fra identifikation af nye og hidtil ukendte risikofaktorer. Tabellerne har generelt bekræftet angivelserne, idet samtlige anvendte risikofaktorer mindst ét sted i analyserne fremviste en signifikant partiel korrelationskoefficient. Nogle af de uafhængigt variable havde signifikante koefficienter ved næsten alle analyserne, medens andre kun havde det i en enkelt eller et par analyser. Det er specielt i disse sidste tilfælde, man må mistænke en fejl af type 1.

Indlæggelsesår indgik som signifikant forklarende variabel i næsten alle analyser. Det må være udtryk for, at det fald i operativ risiko, man har observeret under opgørelsesperiodens 15 år, ikke kan forklares alene ved ændringer i patientmateriale. Mere overraskende er, at også patienternes alder indgik som forklarende variabel ved en række analyser. En tidligere undersøgelse over en del af dette materiale (Andersen et al. 1965) sandsynliggjorde, at den høje risiko hos gamle kunne forklares ved den hyppige forekomst af komplicerende lidelser. Da det forekommer usandsynligt, at alene antallet af gennemlevede år skulle øve ugunstig indflydelse på operativ risiko, må der alligevel findes alderskorrelerede risikofaktorer, som ikke er med i analysen.

Køn indgik som forklarende variabel i mange analyser, overalt med højest risiko hos mænd. Øvrige risikofaktorer af stor betydning og hyppig forekomst var hjerte-, lunge-, nyre- og leverlidelser, dementia senilis samt forstyrrelser i vand-elektrolyt- og syre-basestofskifte. For alle gjaldt, at stigende rangering efter klinisk sværhedsgrad var associeret med stigende risiko. Ligeledes kunne det for de fleste kroniske sygdomme vises, at risiko tiltog med stigende postoperativ observationstid. Det var naturligt nok ikke tilfældet med mere akutte og reversible risikofaktorer som f. eks. dehydrering og syre-base-elektrolytforstyrrelser. De syntes at afspille hovedparten af effekten indenfor en kortere periode.

Tabellerne har imidlertid også nogle overraskende angivelser. Anæmi synes således i almindelighed at være en risikonedsettende faktor, idet regressionskoefficient a_{41} sædvanligvis var negativ. Det kan være korrekt, f. eks. via en nedsat disposition til postoperative thrombo-emboliske komplikationer hos anæmiske. En mere sandsynlig forklaring er dog at finde i selve analyseproceduren. Såfremt anæmi i materialet hyppigt forekom sammen med andre risikofaktorer (f. eks. dehydrering, afmagring eller malign lidelse), er det den trinvis multiple regressionsanalyses princip først at isolere det forhold, som havde højest korrelation til risiko. Hvis det ikke var anæmi, vil denne risikofaktor kun kunne komme med i tabellen, såfremt den ydede et særligt bidrag til risiko udover, hvad den/de andre uafhængigt variable kunne forklare. En signifikant negativ koefficient for anæmi kan da skyldes, at simultan forekomst af anæmi og f. eks. dehydrering repræsenterede en gruppe patienter, som var klinisk forskellige fra patienter med dehydrering uden anæmi og med mindre risiko. Analysen vil korrigere herfor gennem indførelse af anæmi med negativ koefficient. Noget lignende kan være forklaringen på, at en risikofaktor som f. eks. gammelt myokardieinfarkt kan indgå som signifikant forklarende variabel ved forudsigelse af risiko for død indenfor 0-30 døgn, men ikke indenfor 0-14 eller 0-90 døgn (f. eks. tabel 23). Den faktisk observerede risikoforøgelse kan være forklaret af angina pectoris med hensyn til risiko for død indenfor 0-14 døgn og af hjertelidelse i funktionsgruppe 3 med hensyn til risiko for død indenfor 0-90 og 0-180 døgn. Andre fuldt så sandsynlige forklaringer er dog mulige.

Disse forhold kan for en klinisk betragtning kaste tvivl om analysens værd; men bør ikke gøre det. Tabellernes tal må stadig kun betragtes som diskriptive, ikke som forklarende.

Spredningen på regressionskoefficienterne (cfr. kapitel 4) er anført i tabellerne i parentes. Risiko for død indenfor 14 døgn efter elektiv cholecystectomi hos f. eks. en mand med hjerteforstørrelse som eneste relevante risiko beregnes til $-4,3\%$ (basal risiko) $+ 8,1\% = +3,8\%$ (tabel 26, afhængigt variabel nr. 1). Spredningen på det første led er som anført negligeabel, medens spredningen på sidste led er angivet som $2,7\%$. Det betyder, at såfremt patientens risiko opgives som $3,8\% \pm 1,96 \times 2,7\%$, dvs. som beliggende i intervallet mellem $-1,5\%$ og $+9,1\%$ (95% konfidensgrænserne), vil forudsigelsen være rigtig i 95 tilfælde ud af 100. 99% konfidensintervallet er fra $-3,2\%$ til $+10,8\%$ ($3,8\% \pm 2,58 \times 2,7\%$).

Til forudsigelser med mere end 2 koefficienter udregnes den samlede spredning på den beregnede risiko efter formel:

$$s_t^2 = s_1^2 + s_2^2 + \dots + s_k^2$$

hvor

s_t er spredningen på den samlede, beregnede risiko,

s_k er spredningen på regressionskoefficienten a_k svarende til den signifikante uafhængigt variable X_k .

Er således spredningerne på de enkelte koefficienter henholdsvis 3% og 4%, bliver spredningen på det samlede skøn $s_t = \sqrt{(0,03)^2 + (0,04)^2} = 0,05 = 5\%$.

De analyserede patientmaterialer er overalt i undersøgelsen så store, at man ved fastlæggelse af 95% og 99% konfidensintervallerne kan bruge den standardiserede normalfordelings konstanter $Z = 1,96$ og $2,58$. 95% konfidensintervallet omkring en beregnet risiko $\hat{Y}$ er således $\hat{Y} \pm 1,96 \times s_t$, medens 99% intervallet er $\hat{Y} \pm 2,58 s_t$.

KAPITEL 6

Forbehold ved analysen

"All purposeful acts are based on a belief in the cause and effect relationship of events. It is difficult to conceive of existence in an environment where inferences concerning the future could not be drawn from past experience. This does not mean, however, that such inferences necessarily are correct or that the postulated cause and effect sequence actually exists". (Dorn 1953).

1. INDLEDNING

Det væsentligste formål med de hidtidige undersøgelser over operativ risiko har været præoperativ identifikation af patienter, som vil dø eller få komplikationer efter operation. Det er nemt at udpege de patienter, som ikke vil, det er nemlig langt hovedparten. Undersøgelserne har ikke hidtil været nogen større succes. "These retrospective studies provide only little more information than the insurance companies have had for a century, namely that the sicker the patient the more likely he is to die with or without surgery. (Keats). Samme pessimistiske attitude kommer til udtryk i Moyer & Key's forbilledligt klare oversigt over operativ risiko: "A truly statistical approach to the assessment of the probability of operative death is impossible because there are insufficient data pertinent to the influences of age, nutrition, length of illness, and cardiac, pulmonary, renal or other disease upon a man's capacity to live during and after a particular operation." 9 år senere havde Moyer (1965) ikke fundet grund til at ændre sin indstilling, selv om tonen måske er lidt mere optimistisk: "However, the statistical approach demands accurate data pertaining to the effects of many factors such as age, starvation, heart disease etc. upon the operative risk. These are practically non-existent."

Når derfor en undersøgelse som denne prætenderer løsning af et så komplekst problem som operativ risiko ved hjælp af dataanlæg og kompliceret statistik, må den vurderes meget kritisk. Det er før sket, at databehandlede

statistiske analyser planlagt i Fortran er endt i GIGO ("garbage in - garbage out")(Hall, Engkvist, Mellner & Danielsson 1965). Forbeholdene ved analysen vedrører dels materiale dels metode.

2. FORBEHOLD VED MATERIALE

a. "selection bias"

"Bias can be defined as something that makes a sample different from what it seems to be or purports to be." (Mainland 1963). "A given set of observations may be of interest in itself, for instance from a historical or administrative point of view. From a statistical viewpoint, however, a set of observations is always interpreted as a random sample from a population, as the purpose of a statistical analysis is to draw inferences about the population or about future samples from the population." (Hald 1952a). Skal en statistisk analyse som denne overhovedet have mening, må man kræve, at materialet er et "random sample". Skal resultaterne fra denne undersøgelse være anvendelige udenfor de geografiske og kronologiske grænser, som er afstukket med materialet, må det være repræsentativt. Hertil kræves, at alle gamle kirurgiske patienter i populationen har samme chance for indlæggelse under opgørelsesperioden, og at denne chance heller ikke ændres efter. Det er en forudsætning, som ikke er opfyldt. En lang række undersøgelser har på overbevisende måde dokumenteret, at indlæggelsestallet for gamle kirurgiske patienter i de senere år er steget langt mere end ændringer i befolkningen kan forklare (Starlinger 1952, Cady 1953, Pitkänen 1953, Corssen 1955, Kourias 1956, Limbosch 1956, Baumgartner 1957, Johann 1959, Pataky 1960, Oldhoff, Scott, Amdrup et al., Lassen 1963, Henriksen et al., Hügin 1965, Westerborn 1965, Andersen et al. 1965). Det gælder også medicinske (Lees & Meulengracht 1956, Biörck et al., Gjørup & Steensberg 1964) og psykiatriske afdelinger (Johnson 1946, Jensen 1948, Houge 1950, Hagnell 1954, Arentsen & Strömgren 1959). Da morbiditeten hos gamle mennesker ikke er tiltaget i samme udstrækning, må forklaringen være ændrede indlæggelsesindikationer (Biörck et al., van der Linden & Rentzhog, van der Linden 1961, Andersen et al. 1965). Der indlægges nu gamle mennesker, man ikke tidligere ville have indlagt, og da sygehusene kun har ringe direkte indflydelse på indlæggelsesindikationerne, må ændringerne henføres til praktiserende læger, patienter eller pårørende, formentlig alle 3.

Retningen af denne forvrængning af hospitalsmaterialer i forhold til populationen er vanskelig at bestemme generelt. Således har resultatet været, at hospitalsmaterialer af galdestenspatienter omfatter relativt flere lette tilfælde nutildags (van der Linden & Rentzhog), medens geronto-kirurgiske

materialer omfatter relativt flere af de særligt gamle og svækkede (Andersen et al. 1965). Nærmere udredning af problemet vanskeliggøres af vor sparsomme viden om, hvorfor sygdom eller symptomer fører til indlæggelse af visse personer, men ikke af andre (iatrotropien).

Disse forvrængningsmekanismer ("selection bias") medfører, at materialet ikke er repræsentativt for befolkningen, hvilket igen kan medføre upræcise forudsigelser af risiko. Således er adipositas i denne opgørelse afgrænset som en mindst 20% overskridelse af normalvægten. Men hovedparten af de såkaldt overvægtige i materialet var kun 20-30% overvægtige. Ændrede indlæggelsesindikationer kan medføre, at der fremover indlægges nogle svært adipøse personer (50%-100%), man ikke tidligere ville have indlagt. De vil ikke i forudsigelserne kunne skelnes fra de mere moderat adipøse, selv om de sandsynligvis har en anden og højere operativ risiko. En sådan ændring i indlæggelsesindikationer kan igen være et resultat af undersøgelser som indeværende, der tyder på, at adipositas ikke har nogen større betydning for risiko ved operative indgreb.

Mange andre former for "selection bias" må formodes at være til stede i materialet, således også selektion til diagnose, van der Linden har sandsynliggjort, at galdesten lettere diagnosticeres hos adipøse kvinder end hos magre mænd. Hvis denne mekanisme ændres, kan fremtidige materialer komme til at omfatte relativt flere magre mænd med galdesten. Da forudsigelserne fortrinsvis bygger på adipøse kvinder, vil de atter miste præcision. Andre former for "selection bias" er beskrevet af van der Linden (1961), van der Linden & Taube (1962), Kemp & Nielsen samt Hill (1966). En særligt betydningsfuld form skyldes konkurrence mellem indlæggelsesindikationer. Den er først beskrevet af Berkson i 1946 og har siden været kendt som Berkson's fallacy. I en undersøgelse af fundamental betydning for studiet af associationer mellem sygdomme fandt han, at de hyppigheder, hvormed kombinationer af sygdomme forekommer på hospitalerne, kan afvige væsentligt fra de tilsvarende hyppigheder i populationen, hvorfra hospitalsmaterialerne rekrutteres. Det er en følge af konkurrence mellem indlæggelsesindikationer. Berkson anvendte hospitalsmaterialer til demonstration af en formentlig falsk positiv association mellem akut cholecystitis og diabetes mellitus, idet patienter med refraktionsanomalier tjente som kontrolgruppe. Han viste, at denne association alene kunne forklares ved "a kind of interplay of admission rates." De beregningsmæssige aspekter af Berkson's fallacy er gennemgået af Mainland (1955), van der Linden samt Andersen (1969b). Men trods ihærdig indsats specielt fra Mainland's side (Mainland 1953, 1955, 1963, Mainland & Herrera 1954) synes denne væsentlige fejlkilde ikke at være tilstrækkeligt kendt.

Primært kræves, at alle 3 sygdomme kan føre til indlæggelse, og at ind-

læggelseshyppighederne er indbyrdes forskellige og alle forskellige fra 0 og 1. Da jeg ikke i denne undersøgelse har beskæftiget mig med simultan optræden af 2 eller flere kirurgiske lidelser hos samme patient, skulle Berkson's fallacy ikke foreligge her. Det er i denne forbindelse underordnet, at analysen beskæftiger sig med simultan optræden af kirurgiske og ikke-kirurgiske sygdomme, da sidstnævnte ikke i sig selv har nogen indlæggelsesindikation på kirurgiske afdelinger. Mainland (1953 & 1963) har imidlertid vist, at denne form for bias kan gøre sig gældende på langt flere områder end oprindeligt forudsat af Berkson. Den kan foreligge ved undersøgelser over en enkelt sygdom, såfremt forhold som manifestationsformer, sværhedsgrad, alder, køn, race etc. kan betinge variationer i indlæggelsessandsynlighederne. Det anføres således ofte, at galdestenssygdommen hyppigere er kompliceret hos mænd end hos kvinder og hyppigere kompliceret hos gamle end hos unge. Da indlæggelsessandsynlighederne for gamle og for mænd med galdesten givetvis afviger fra sandsynlighederne for unge og for kvinder, og da sygdommens komplikationer kan medføre indlæggelse selv hvor hoveddiagnosen ikke er kendt (icterus, abdominalsmerter etc.) er der mulighed for Berkson's fallacy. Da indlæggelsessandsynlighederne formentlig er lavere for mænd og for gamle end for kvinder og for unge, vil skævheden få netop den anførte retning. Mere generelt er denne bias-form en af flere mulige forklaringer på, at mange kirurgiske sygdomme beskrives i hospitalsmaterialer som mere fremskredne eller som hyppigere komplicerede hos gamle end hos unge. Der kan næppe være tvivl om, at Berkson's fallacy under disse omstændigheder spiller ind i dette materiale; hvor stor betydning det har for forudsigelsernes præcision, kan næppe afgøres.

Den særlige risiko for bias, som knytter sig til opgørelse af autopsimaterialer, skulle være undgået i denne undersøgelse, da forudsigelserne alene bygger på præoperative undersøgelser. Det er naturligvis muligt at opnå perfekte forudsigelser, hvis man anvender oplysninger fra autopsi, som f. eks. tilstedeværelse af arteriosclerotiske forandringer i arteria cystica. Det vil være til stede hos næsten alle gamle ved autopsi, medens diagnosen næppe nogensinde stilles præoperativt. Anvendt i analysen ville det give en nær perfekt korrelation og dermed forudsigelse. Det ville dog stadig være værdiløst til præoperative forudsigelser.

Generelt betyder tilstedeværelse af bias i materialet, at resultaterne kun kan anvendes på populationer behæftede med de samme selektionsmekanismer. I hvilken udstrækning ændringer i disse mekanismer vil anfægte undersøgelsens validitet, må vurderes rent klinisk i hvert enkelt tilfælde.

b. Problemer ved retrospektive undersøgelser

I såvel kliniske som eksperimentelle undersøgelser skelner man mellem prospektive og retrospektive opgørelser. "A prospective or follow-up study starts with a population which is defined before some event occurs. A retrospective study starts with the event and then attempts to define the population from which the event arose." (Dorn 1955). Denne fundamentale forskel betyder, at kausale konklusioner fra retrospektive opgørelser ikke kan tage de prospektive undersøgelsers simple dikotome form; forskellen er virkelig eller skyldes tilfældigheder. I en retrospektiv undersøgelse må man tillige altid regne med muligheden for, at forskellen i fund skyldes forskelle i materialer. Et korrekt gennemført eksperiment muliggør kausale slutninger med en på forhånd specificeret risiko for fejl baseret på kendskabet til tilfældige processer, dvs. med signifikansanalyse. Det gør en retrospektiv opgørelse ikke, fordi man ikke kan angive sandsynligheden for skjult "bias".

Der er i de senere år fremført forbehold ved retrospektive opgørelser af hospitalsmaterialer i studier over sygdomme af en sådan styrke og omfang, at mange efterhånden synes at betragte prospektive undersøgelser som det eneste videnskabeligt rigtige. Det er naturligvis korrekt, at en prospektiv undersøgelse baseret på en veldefineret population er den sikreste måde til bestemmelse af f.eks. en sygdoms forekomst. Men det betyder ikke, at hospitalsmaterialer er ophørt med at have videnskabelig værdi. For det første er epidemiologiske undersøgelser meget krævende med hensyn til tid, mandskab og penge. For det andet er de af begrænset værdi for læger, som må beskæftige sig med sygdommes karakteristika, således som de præsenterer sig på sygehusene. En prospektiv undersøgelse vil oftest afsløre tilfælde, som ellers var forblevet ukendte, eller i det mindste ikke havde foranlediget hospitalsindlæggelse. Undersøgelserne vil derfor tendere mod en afbildning af sygdommen forskellig fra, hvad klinikeren kan forvente.

En retrospektiv opgørelse på basis af hospitalsjournaler kræver imidlertid en meget kritisk evaluering af data. Den er behæftet med mange fejlklider, og materialet må beskrives i detaljer. Men retrospektive opgørelser repræsenterer de eksperimenter, naturen har foretaget for os, og de har deres værdi, blot man ikke lægger for meget i dem, tager for meget ud af dem eller stoler på dem for langt.

Denne undersøgelse kunne have været anlagt prospektivt. Så havde jeg undgået en del af materialets svagheder og usikkerhedsmomenter. Men den ville stadig være en opgørelse, ikke et eksperiment, og behæftet med de hertil hørende svagheder. Den retrospektive opgørelsesmåde blev da anvendt, fordi den muliggjorde indsamling af et stort materiale indenfor en

rimelig tid. Prisen var specielt, at der for visse patienters vedkommende kun kunne indhentes ufuldstændige oplysninger. Som tidligere sandsynliggjort (Andersen et al. 1965), findes denne fejlmulighed væsentligst ved nogle få af de komplicerende lidelser og hos et fåtal af patienterne.

Utilstrækkelige eller manglende oplysninger kan i en statistisk analyse behandles som "acts of God", idet man lader dataanlægget supplere dem ud fra det resterende materiales gennemsnit. Det er den korrekte fremgangsmåde, hvor disse data er "tabt" på helt tilfældig vis, men det er ikke tilfældet i denne undersøgelse. Her foreligger en selektion, idet undersøgelser med henblik på bestemte komplicerende lidelser næsten udelukkende mangler hos patienter, der ikke var mistænkt for at have pågældende sygdom, eller hos hvem dens forekomst var af underordnet betydning. Derfor har jeg fundet det mere korrekt at behandle manglende og utilstrækkelige data som negativt udfald af undersøgelsen, dvs. som om pågældende komplicerende lidelse ikke var til stede. Det er arbitrært og næppe korrekt; men det må være den bedste af flere mulige løsninger, idet den giver færrest fejlrubricerede tilfælde. "Most disconcerting, however, is the fact that, although they know how undependable individual records may be, many clinicians are very ready to draw conclusions from a table of percentages derived from a mass of such records. However, large the mass, systematic errors (all in the same direction) do not 'average out', and large random errors (of the $\pm$ type) cause serious lack of precision". (Mainland 1955).

Problemet omkring utilstrækkelige, unøjagtige og manglende data er reduceret gennem anvendelse af simple, grove og overvejende kvalitative afgrænsninger, som retrospektivt kunne foretages hos så godt som alle. Det betyder, at forudsigelserne er blevet grovere end nødvendigt. Det havde sikkert været muligt at lave bedre forudsigelser om den nedsatte nyrefunktions indflydelse på operativ risiko, såfremt serum-kreatinin var indgået i analysen som en kvantitativ variabel og ikke som en kvalitativ. Til gengæld er kriterierne så simple og veldefinerede, at de kan bruges til rutinemæssig screening af selv meget store patientmaterialer på travle afdelinger såvel retro- som prospektivt. Og de kan danne basis for mere udførlige undersøgelser fremover.

Retrospektive opgørelser vanskeliggøres yderligere af simultant forekommende komplicerende lidelser, hvilket ofte ses hos gamle mennesker. Da der kan være en væsentlig overlapning i symptomatologi, og da de gamle ofte frembyder direkte vildledende symptomer, har der været vanskeligheder, specielt ved fastlæggelse af sværhedsgraden hos patienter med simultant optrædende hjerte- og lungesygdom, hjerte- og nyresygdom samt hjerte- og leverlidelse.

c. Udeladte variable

De 44 uafhængigt variable, som er anvendt i denne undersøgelse, er udvalgt, fordi de alle i én eller flere af tidligere undersøgelser var udpeget som potentielle risikofaktorer. De gør det ikke ud for alle kendte og ukendte risikofaktorer, men repræsenterer et kompromis mellem det teoretisk ønskelige og det praktisk opnåelige. Således har journalmaterialet ikke muliggjort analyse af betydningen af forhold som økonomi, beskæftigelse, spise-drikke- og rygevaner, tandstatus, fysisk aktivitet, medicinindtagelse, levevilkår, boligforhold etc., medens variable, som beskriver race, religion, klima, geografi, adgang til og betaling for behandling, lægehjælp, hospital etc. blev udeladt, fordi materialet er homogent i så henseende. Hudsygdomme, sansedefekter, led-muskelsygdomme etc. blev udeladt, fordi de ikke efter litteraturen skulle have nogen særlig betydning for operativ risiko. Hvilket naturligvis ikke udelukker, at de kan være af betydning i mere exceptionelle situationer.

Et ganske særligt problem udgøres af komplikationer og dødsfald som følge af fejl i diagnose, skøn og teknik. Disse fejl synes efter foreliggende undersøgelser at være af en betydningsfuld størrelsesorden, over diabetes mellitus og nær motorkøretøjsuheld (Beecher). Fatalt forløbende fejl ved operationer har således en hyppighed omkring 1/500 (Beecher & Todd, Hegemann). I dette materiale var fejl sjældne, hvilket dog næppe viser andet end vanskelighederne ved vurdering af dødsårsager retrospektivt. Det er rent principielt næppe muligt at indføre variable til forudsigelse af fejl og anæstetidødsfald. I alle tilfælde bliver det et overordentlig stort antal. Selv forhold som kirurgens humør, operationssygeplejerskens menstruationsforhold og lignende skal på én eller anden måde medregnes. Men selv om fejl er hyppige, og selv om de tilsyneladende ikke kan forudsiges med kausale variable, er ikke hermed givet, at forudsigelser ikke er mulige. Det er sandsynligt, at fejlene helt eller delvis er korrelerede til nogle af de i forvejen kendte risikofaktorer. Man må således formode, at diagnostiske fejl vil forekomme særligt hyppigt hos demente eller konfuse patienter, at overtransfusion særligt hyppigt forløber fatalt hos hjertelidende etc.

Et andet problem for forudsigelserne udgøres af den udvikling, kirurgien har gennemgået under opgørelsesperiodens 15 år (Keats & Goldstein 1970). Jeg kunne have indført "dummy variables" i ligningerne til at gøre rede for fremskridt indenfor operativ teknik, præoperative undersøgelser og behandling, anæstesi, transfusion og væskebehandling, parenteral ernæring, antibiotika, antikoagulansbehandling, steroider, respiratorer, dialyse etc. Men det ville være praktisk uoverkommeligt. Disse forhold er i stedet søgt beskrevet under ét gennem indførelse af indlæggelsesår som uafhængigt varia-

bel. Blot må man erkende, at der heri som forstyrrelse indgår de ændringer, patientmaterialet er undergået i løbet af opgørelsesperioden.

Anæstesi- og midler er med velberådt hu ikke medregnet som uafhængigt variable, selv om de sandsynligvis influerer på operativ risiko (Bunker et al.). Det skyldes, at de vælges til den enkelte patient under hensyntagen til forventet risiko. Lokalanæstesi anvendes således hyppigere til patienter i høj risikoklasse end til patienter i lav, og vil derfor udvise en formentlig falsk positiv korrelation til risiko. Det gælder formentlig også for æteranæstesi til astmatikere med hensyn til postoperative lungekomplikationer.

Per- og postoperative faktorer spiller også en rolle for operativ risiko (Nordlund), således en del af de kirurgiske og anæstesiologiske fejl; men de kan kun komme til udtryk i forudsigelserne, såfremt de er nært korrelerede til de præoperative risikofaktorer. Selv skal de ikke indgå i forudsigelserne, hvor formålet er en præoperativ vurdering af risiko.

Ændrede indlæggelsesindikationer har medført, at patientpopulationen fra 1966 er forskellig fra populationen fra 1952 (Andersen et al. 1965). Men der er også mulighed for andre ændringer i materialet under opgørelsesperioden. "The present adult population is made up of survivors of a fundamentally different set of mortality forces than those to which former generations were subject, because of the epochal lowering of death rates in childhood and early adult ages, which has taken place in the present century. The present population is, as a result constitutionally a quite different kind of population from their counterparts of a generation ago. We might even say they are a different 'race'. The effect of this change on death rates from specific diseases is not readily predictable. It is not to be expected that they should remain fixed, in relation to one another, or in absolute values (Berkson 1960).

Rent generelt angiver Snedecor & Cochran, at udeladte variable kun påvirker præcisionen af en regressionsanalyse, når de er uden korrelation til de variable, som er i ligningen. De mener dog samtidig, at forklaringen på, at de fleste multiple regressionsanalyser til dato har givet små multiple korrelationskoefficienter, er udeladte variable.

d. Andre forbehold ved materialet

Der er et væsentligt subjektivt moment i vurdering af oplysninger fra hospitalsjournaler, og de fleste rutineundersøgelser er som anført ofte behæftede med fejl. Men i virkeligheden er dette spørgsmål af underordnet betydning for analysen. Så længe man kan anvende disse utilstrækkelige og fejlag-

tige data til daglig i diagnose og terapi, kan de også anvendes i forskning.

Det er en svaghed ved materialet og dermed et usikkerhedsmoment ved forudsigelserne, at behandlingsindikationer og principper er geografisk bundne. Således er risiko ved en given kirurgisk sygdom eller en bestemt komplicerende lidelse beregnet under forudsætning af netop de præ-, per- og postoperative undersøgelser, indikationer og behandlinger, som de implicerede afdelinger har anvendt under opgørelsesperioden. Det medfører, at forudsigelserne ikke uden videre kan anvendes på patienter behandlede på andre indikationer eller med andre metoder.

Der kan også være fejl i nogen af de afhængigt variable. Medens overlevelse/død er registreret korrekt, fordi alle patienter kunne opspores, må en vis diagnostisk usikkerhed gøre sig gældende overfor postoperative komplikationer. Det har ikke altid været muligt at udelukke forekomst af komplikationer efter udskrivningen, og der er en marginal uskarphed mellem visse af de postoperative sygdomstilstande indbyrdes. Det kan være forklaringen på, at forudsigelser af disse tilstande systematisk er mindre præcise end forudsigelser af død.

Fejlmuligheder ved fremskaffelse af og gennemlæsning af journalmaterialet samt ved overføring af data fra journaler til hulleforskrift og videre til hulkort skulle være elimineret gennem dobbeltkontrol. Hvortil så kommer, at kortene yderligere er kontrolleret gennem fejlsøgningsprogrammet.

3. FORBEHOLD VED DEN ANALYTISKE PROCEDURE

a. Indledning

"We unleashed the regression monster - it is a useful servant, perhaps even the most useful we have, but it is a bad master (Sprent 1970).

"Indeed, the amount of statistical arithmetic in a report often seems to be negatively correlated with the insight and reliability of the investigator." (Mainland 1965). "On being introduced to correlation methods, most people feel that they have acquired a tool of immense value for studying complex situations. After a large output of effort many of them then adopt the opposite attitude and assert that the methods are of no use at all. In fact, they are of use, but only in a limited range of circumstances." (Pearce 1965).

Sterling & Pollack (1966) har på vanlig koncis måde præciseret problemerne omkring klinisk anvendelse af de forhåndenværende multivariate analysemodeller, der alle er udviklede inden computer-æraen, nogle for flere hundrede år siden. Af rent praktiske, beregningsmæssige grunde er de bygget op på forudsætninger, som klinisk set er ganske urealistiske. "Although the

practical contributions of statistical multivariate analysis have been minor so far, it is hoped that break-throughs are made possible by the tremendous computing capabilities now available. Much of the present work in multivariate analysis is not useful for science because it bases itself on an idealized datum and on relationships between data which simply do not exist in reality."

De fundamentale forudsætninger for den matematiske behandling af regressions-korrelationsmodellen var, at residual u ("the error variable") i ligningen skulle være en normalfordelt, stokastisk variabel med middeltal 0, konstant og endelig varians uafhængig af X samt kovarians 0, dvs. $u_i \sim N(0, \sigma^2)$ og $\text{cov.}(u_i, u_j) = 0$, for $i \neq j$. Følgende problemer knyttet til disse og andre forudsætninger for den statistiske analyse og databehandling skal omtales nærmere:

- b. normalfordeling af u
- c. homoscedasticitet
- d. autokorrelation
- e. multikollinearitet
- f. "lagged variables"
- g. fejl i variable
- h. "dummy variables"
- i. linearitet
- j. samspil
- k. absurde forudsigelser
- l. varians og spredning
- m. signifikansniveau og fejl af type 1 og 2
- n. extrapolation
- o. trinvis analyse
- p. kausalitet
- q. anvendelse af computer

b. Normalfordeling af u

Residual u blev indført i regressionsligningen for at forklare, at ikke alle observationer befandt sig på regressionslinien. Den skal således gøre rede for variationer betinget af måleunøjagtigheder, udeladte variable, et stokastisk moment i menneskelig opførsel, det være sig patienter som læger, og formentlig meget andet. Man kan således betragte denne variable som resultatanten af et meget stort antal variable. Mange vil være modsat rettede, og små effekter vil være hyppigere end store, hvorfor man efter den centrale grænseværdisætning ("the central limit theorem") vil få en fordeling af u som tenderer mere og mere mod normalfordelingen, som antallet af kom-

ponenter tiltager. Og det sker uden hensyn til fordelingen af den enkelte komponent. Det var derfor initialt ikke nogen urimelig forudsætning. Resultaterne af undersøgelsen har dog vist, at den ikke er opfyldt i dette materiale. Ifølge Mardia (1971) er det mere testen af ko-varians matricerne end selve den multivariate variansanalyse, som er følsom for ikke-normalitet.

c. Homoscedasticitet

Homoscedasticitet foreligger, når residual u har en endelig og konstant varians, som er uafhængig af successive værdier af den uafhængigt variable X . Det er ofte en lidet realistisk forudsætning i biologiske materialer, da måleunøjagtigheden i den uafhængigt variable vil tiltage med numerisk voksende værdier af det, der måles. Det behøver ikke nødvendigvis være tilfældet her, fordi kun et par af de uafhængigt variable er kvantitative, og de (alder og indlæggelsesår) er uden målefejl; men forudsætningen om varianshomogenitet er alligevel uholdbar, fordi der er anvendt "dummy variables". Konsekvensen er, at de mindste kvadraters metode ("least squares") ved estimering bliver mindre præcis. Som vist i 1968 af Jacquez, Mather & Crawford er metoden i den foreliggende situation dog sandsynligvis den bedst egnede af flere mulige.

d. Autokorrelation

Successive værdier af u skal være indbyrdes uafhængige med kovarians 0. Hvis denne forudsætning ikke er opfyldt, foreligger autokorrelation. Det er således tilfældet, hvor formen for sammenhængen mellem variable er ukorrekt specificeret. Har man således anvendt en lineær relation, hvor der i virkeligheden er tale om kvadratisk, vil u komme til at indeholde en komponent af X^2 . Hvis X -værdierne er korrelerede, vil residuals også være det.

Autokorrelation kan være en følge af målefejl i den afhængigt variable eller af autokorrelation i ukendte eller udeladte variable. Resultatet vil i alle tilfælde være en unødigt stor stikprøvevariation i skønnet over regressionskoefficienterne. Det medfører igen unødigt stor usikkerhed i forudsigelserne, altså ineffektive forudsigelser.

Man kan undersøge for autokorrelation med f. eks. Durbin-Watson metoden. Er det tilfældet kendes forskellige estimeringsmetoder, men ingen af dem er perfekte (Johnston).

e. multikollinearitet

Multikollinearitet foreligger, hvor nogle af de uafhængigt variable har indbyrdes korrelation. Det er da vanskeligt eller umuligt at adskille dem og få rimeligt nøjagtige skøn over deres relative betydning. Disse variables virkelige regressionskoefficienter kan da ikke bestemmes og spredningen på de beregnede koefficienter bliver stor.

Det er oplagt, at der foreligger multikollinearitet i dette materiale. Som tidligere vist er et stort antal af de uafhængigt variable korrelerede til alder, diabetes mellitus er korreleret til hjerte-, nyre- og karlidelse, adipositas til hypertension og coronarsclerose, etc. Denne sammenhæng kom klart til udtryk i analysens kovariansmatrix. Det er muligt at finde høje korrelationskoefficienter trods tilstedeværelse af multikollinearitet, men den beregnede spredning på koefficienterne bliver for stor (Goldberger).

Konsekvensen af dette brud på forudsætningerne er, at de enkelte variables separate indflydelse på risiko ikke kan udredes. Kausaliteten kan folgelig ikke analyseres. Men det er stadig muligt at lave forudsigelser med regressionsligningen. Det forudsætter blot, at de materialer, man forudsiger på, også har multikollinearitet. Det skal de nok have.

f. "Lagged variables"

Det rejser problemer for løsningen af regressionsligningen, når en eller flere af de variable er tidsmæssigt korrelerede, de såkaldte "lagged variables". Det skulle imidlertid ikke være tilfældet noget sted i denne undersøgelse.

g. Fejl i de variable

Fejl i de variable gør de mindste kvadraters metode "inconsistent". Problemet kan løses gennem en klassisk fremgangsmåde, hvor man gør temmeligt stærke forudsætninger om materialets natur, ved anvendelse af "instrumental variables" (Carlson, Sobel & Watson 1966) eller ved gruppering af observationerne. Hvor imidlertid problemet kun er forudsigelse af den afhængigt variable ud fra givne værdier af de uafhængigt variable, er de mindste kvadraters metode anvendelig (Winsor 1946, Johnston).

Fejl i såvel afhængigt som uafhængigt variable korrelerede med den observerede værdi, tenderer mod nedsættelse af korrelationskoefficienten og forøgelse af spredningen (Croxtton & Cowden). Korrelerede fejl i de uafhængigt variable alene vil forøge regressionskoefficienterne, såfremt de tende-

rer mod forøgelse af de faktisk forekommende forskelle, og omvendt (Ezekiel & Fox, Cochran 1970). I disse tilfælde er korrelations-ratio muligvis et bedre mål for graden af sammenhæng end determinationskoefficienten (Neter & Maynes 1970).

h. "Dummy variables"

Anvendelse af "dummy variables" i denne undersøgelse var nødvendig, fordi mange såvel af de afhængigt som af de uafhængigt variable var rene dikotomier (køn, overlevelse, diabetes mellitus, tidligere infarkt, senil demens etc.). Som en tillægsgevinst betød det en reduktion i registreringsunøjagtigheden. Fraset grænsetilfældene vil patienter nemlig blive korrekt klassificeret trods analyseunøjagtigheder. En yderligere gevinst var, at forudsætninger om den nøjagtige form for relationerne mellem uafhængigt og afhængigt variabel var unødvendig (Suits). Det er en væsentlig fordel, da relationen ofte vil være kompliceret. Således må man formode, at såvel abnormt høje som abnormt lave værdier af visse variable som vægt, blodtryk, hæmoglobin, elektrolytter, pH etc. vil være associeret med en forøget risiko. Den funktionelle relation kan meget vel have form som nederste halvdel af en cirkel. Lineær regressionsanalyse vil her give korrelation 0, trods perfekt funktionel sammenhæng.

Ulempen ved anvendelse af "dummy variables" på data, som i virkeligheden er kontinuerte er dels, at der tabes information, dels at forudsætningen om homoscedasticitet er uholdbar (Goldberger). Effektiviteten af forudsigelserne kunne forbedres ved anvendelse af den klassiske mindste kvadraters metode på korrelationskoefficienterne til skøn over variansen på residuals, hvorefter de korrekte korrelationskoefficienter kan re-estimeres med en generaliseret mindste kvadraters metode (Johnston). Ifølge Feldstein (1966) skulle gevinsten i præcision dog ikke retfærdiggøre de ekstra beregninger, når materialet er stort.

i. Linearitet

Relationen mellem risiko og de 2 kvantitative variable i materialet: alder og indlæggelsesår, kendes ikke. I analysen forudsatte jeg initialt linearitet, således at en fordobling i alder alt andet lige skulle give en fordobling i risiko. I virkeligheden må en eksponentiel eller logaritmisk sammenhæng forekomme mere rimelig. Resultaterne viste da også klart, at linearitet ikke var nogen perfekt beskrivelse, idet risiko i ekstreme situationer som alder

70 år og indlæggelse i 1966 begge var mindre end 0. Som anført viste kørsel nr. 5 imidlertid, at hverken eksponentiel eller logaritmisk relation gav nogen signifikant forøgelse af de multiple korrelationskoefficienter. De blev derfor forladt til fordel for den behandlings- og forståelsesmæssigt mere tiltalende forudsætning om linearitet.

Skaden herved er næppe stor, da begge uafhængigt variable viste sig at have signifikante partielle korrelationskoefficienter. Var de blevet udelukket af analysen på grund af manglende signifikans, havde der været mulighed for, at en faktisk sammenhæng af kvadratisk, kubisk, polynomisk eller endnu mere kompliceret natur var blevet overset (Kendall 1951). Nu indgår de i forudsigelserne, omend på basis af en måske utilstrækkelig specifikation af deres relation til risiko.

Generelt er spørgsmålet om arten af relationer mellem variable meget kompliceret. Således anfører Sterling & Pollack (1965): "Biological relations are usually nonlinear. Most often the curvature of the relationship is due to some physiological limit to which the biological process converges. There is a maximum weight an animal can obtain, temperature or pulse pressure have definite upper and lower limitations, and the reactions of biological systems to drugs reach an asymptote beyond which the system cannot respond." Herimod anfører imidlertid Meehl i 1956 meget fornuftigt, omend næppe helt korrekt: "Incidentally, there is a lot of loose talk around these days about nonlinear relations. I do not doubt that there are a large number of such in the behavior domain, but we ought not to browbeat the statisticians with this phrase until we know more about where these nonlinear dependencies occur and how much they pay off predictively over and above the much-maligned linear regression system."

Larson & Bancroft har da også i 1963 præciseret, at en lineær model kan give god tilnærmelse for en sand ikke-lineær model, om man blot anvender et smalt område af de uafhængigt variable. Det er tilfældet med begge denne undersøgelses kvantitative variable, alder og indlæggelsesår.

j. Samspil

Analysen forudsatte additivitet mellem effekterne af de uafhængigt variable, dvs. fravær af samspil ("interaction effects"). Herefter skulle risiko hos en patient med 2 uafhængigt variable simultant være den aritmetiske sum af risici hos patienter med den ene og hos patienter med den anden isoleret. Således skulle risiko hos en patient med hjertelidelse og uræmi være summen af en cardial risiko, beregnet hos hjertelidende uden uræmi, og en uræmi-risiko, beregnet hos patienter med nyreinsufficiens, men uden hjerteli-

delse. Forståelses- og beregningsmæssigt er det den simpleste forudsætning; men det er ikke nødvendigvis hverken den rigtige eller blot den eneste rimelige. Man kan tænke sig mange andre muligheder, således I) at hjertelidelser er specielt farlige for patienter med uræmi eller omvendt, II) at risiko ved uræmi i forvejen er så høj, at en ekstra risiko som følge af hjertelidelse ikke bemærkes, III) at hjertelidelse hos uræmikere er en ganske specifik sygdom med en særlig risiko, som analysen ikke har kunnet identificere IV) eller at uræmi måske ligefrem reducerer den cardial risiko.

Problemet kan om ikke løses så dog belyses gennem indførelse af samspilsvariable, som dækker den simultane optræden af 2 eller flere specifikke uafhængigt variable. Men det er kompliceret. Blot en parvis dækning kræver $P(P-1)/2$ nye variable, og spørgsmålet må ordentligvis også vurderes på sæt af 3, 4 etc. uafhængigt variable. Som anført blev forsøget gjort under kørsel nr. 5 for så vidt angik de signifikante uafhængigt variable i parvis kombination. Det forbedrede ikke forudsigelserne, så selv om spørgsmålet om samspil ikke hermed er studeret til bunds, tør jeg gå ud fra, at det er af underordnet betydning for denne undersøgelse.

Feldstein beskæftigede sig også med problemet i sin undersøgelse. Således søgte han at vurdere, om perinatal mortalitet hos en ældre førstegangs-fødende blot var summen af risiko betinget af alder og risiko betinget af primiparitet, eller om der var tale om en ekstra risiko betinget af konstellationen: høj alder og primiparitet. Han fandt, at der i dette tilfælde ikke var noget samspil; men kunne naturligvis ikke hermed hævde, at det gjaldt overalt i materialet.

"Bearing in mind the small samples usually available for estimating the likelihoods, it is possible that over-complex models of interaction may lead to worse results than the independence assumptions. It is difficult to make recommendations about which approach is best but, until further studies are carried out, it would appear that the assumption of independence has much to commend it unless it is strongly violated." (Andersen & Boyle 1968).

k. Absurde forudsigelser

Nært knyttet til forudsætningerne om linearitet og fravær af samspil er problemerne omkring de absurde forudsigelser. Som det fremgår af tabellerne i kapitel 5 kan specielle konstellationer af de uafhængigt variable hos en patient give en beregnet risiko på mindre end 0% (således de fleste patienter på 70 år uden komplicerende lidelser og opereret i 1966) eller mere end 100% (således f. eks. en patient med perforeret ulcus og samtidige syre-base-elektrolytforstyrrelser, dehydrering, senil demens, nyreinsufficiens og angina

pectoris). Det er naturligvis noget vrøvl. Risiko for død kan aldrig blive større end vished, og overlevelsessandsynligheden kan aldrig blive bedre end optimal.

Der er flere forklaringer på forekomsten af disse absurde forudsigelser. Den væsentligste er, at det er sjældne situationer, som følgelig er behæftede med en så stor spredning, at 100% resp. 0% falder indenfor konfidensintervallet. Det er dog ikke den udtømmende forklaring. I enkelte tilfælde kan der være tale om en utilladelig extrapolation fra regressionsligningerne, idet en patient som sidstnævnte ikke forekom i materialet. Man bør nok tage forekomsten af absurde forudsigelser som udtryk for, at regressionsligningen rummer fejlagtige funktionelle relationer, f. eks. en uberettiget forudsætning om additivitet, fravær af samspil eller andre overtrådte forudsætninger.

Man kan undgå de absurde forudsætninger ved hjælp af matematiske transformationer af regressionsligningen. Således kan formlen for den normale multiple, lineære regressionsligning $Y = \sum a_i X_i + u$ betragtes som grænseformen for små værdier af p af kombinationen af et sæt uafhængige sandsynligheder: $Q = a q_1^{X_1} q_2^{X_2} q_3^{X_3} \dots$, hvor q repræsenterer sandsynligheden for fravær af en bestemt begivenhed (f. eks. død) i association med en bestemt konstellation af de uafhængigt variable, dvs. den betingede sandsynlighed. Denne ligning kan transformeres til lineær form:

$$Y = \log Q = \log a + X_1 \log q_1 + X_2 \log q_2 + X_3 \log q_3 + \dots$$

Med denne ligning er det umuligt at forudsige risiko over 100%, men det er stadig muligt at få absurd lave, dvs. negative forudsigelser. Man kan imidlertid kombinere de forskellige uafhængigt variable multiplikativt i stedet for additivt:

$$P = a b_1^{X_1} b_2^{X_2} b_3^{X_3} \dots$$

hvilket kan betragtes som grænseformen for små værdier af p af relationen:

$$P = 1 - \exp(-a b_1^{X_1} b_2^{X_2} b_3^{X_3} \dots)$$

hvilket igen kan transformeres til en lineær regressionsligning med formel:

$$Y = \log \log e + \log a + X_1 \log b_1 + X_2 \log b_2 + \dots$$

Hermed er P værdien begrænset af 0 og 1 (0% og 100%), og absurde forudsigelser er umuliggjort (Lidwell).

En anden mulighed består i tildeling af ekstra vægt til patienter med forudsagt risiko under 0% eller over 100%; men alle metoderne frembyder væsentlige beregningsmæssige vanskeligheder. Og de har alle præg af snarere

at skjule problemet end løse det. Nordlund har foreslået, at man simpelthen strammer kravene til signifikans. Det er nemt at udføre; men det er kun korrekt, såfremt alle absurde forudsigelser skyldes, at tilfældigheder har ført reelt irrelevante uafhængigt variable ind i regressionsligningen, dvs. fejl af type 1. Det er måske en del af forklaringen, men i alle tilfælde ikke den hele. Og metoden vil resultere i en forøgelse af risiko for fejl af type 2.

Jeg har valgt at acceptere de absurde forudsigelser, som de er. De tjener til påmindelse om, at de fundne regressionsligninger kun beskriver en del af materialets samlede variation. Forståelsesmæssigt kan man trøste sig med, at patienter med en beregnet risiko over 100% repræsenterer en form for konkurrerende dødsårsager, medens patienter med en beregnet risiko under 0% repræsenterer de optimale situationer, hvor selv en risiko-forøgelse kan være ude af stand til at medføre nogen patients død.

1. Varians og spredning

Unøjagtighederne ved forudsigelser ud fra en regressionsligning skyldes dels, at ligningen ikke beskriver alle observationerne perfekt, dels at den er udregnet på et materiale, men bruges på en population. Den sædvanlige formel til beregning af spredning på regressions- og korrelationskoefficienter er ikke korrekt, da den ikke tager hensyn til, at forudsigelserne er mest præcise omkring materialets middelværdi. Den korrekte formel er angivet i kapitel 4; men de talværdier, som er angivet i tabellerne i kapitel 5 bygger på den forkerte formel. Som anført er den hermed begåede fejl dog negligeabel på et materiale af denne størrelse. Tabellernes varians og spredning kan derfor anvendes direkte til fastlæggelse af konfidensintervaller omkring forudsigelserne.

m. Signifikansniveau og fejl af type 1 og 2

Den statistiske analyse af dette materiale bygger på den nu klassiske opfattelse af signifikansbegrebet, som udvikledes af Neyman & Pearson (1933), og som trods kritik fra Bayes' ianerne stadigvæk må være den klinisk set lettest forståelige og bedst anvendelige tankegang.

I hele analysen er systematisk anvendt et 95% signifikansniveau ($P = 0,05$). Det vil sige, at der for alle partielle korrelationskoefficienter er krævet en F værdi på ca. 3,9. Sandsynligheden for, at en korrelationskoefficient i materialet skulle fremvise en F værdi herover som følge af tilfældigheder, når

populationens koefficient er 0, er da aldrig over 5%. Dette niveau er valgt ud fra ønsket om, at holde såvel risiko for fejl af type 1 som for fejl af type 2 på et tilpas lavt niveau, idet materialets størrelse var givet på forhånd. Type 1 fejl foreligger, når en korrelationskoefficient, som i virkeligheden er 0, som følge af tilfældigheder findes signifikant forskellig fra 0 i analysen. Type 2 fejl indtræffer, når en korrelationskoefficient, som i virkeligheden er forskellig fra 0, som følge af tilfældigheder findes insignifikant ved analysen. Efter litteraturen at dømme, frygter de fleste læger kun fejl af type 1, som juristerne kun frygter domfældelse af en uskyldig. Derfor betragtes strenge signifikans-kriterier ($P = 0,01$ eller $P = 0,001$) som "finere" end $P = 0,05$. Det er dog en utilladelig oversimplifikation. Hvilken fejl man bør frygte mest, afhænger af hvert enkelt forskningsprojekts formål og konsekvenser. "Statistical tests are very dangerous drugs. They have poisoned many researches, -" (Mainland 1969).

I denne undersøgelse vil en fejl af type 1 kunne betyde, at en patient nægtes operation på grund af forhold, som i virkeligheden er uden betydning for operativ risiko, medens en fejl af type 2 kan betyde, at han underkastes en for risikabel operation, fordi analysen har overset, at en given komplicerende lidelse i virkeligheden øger risiko. Man kan ikke generelt afgøre, om den ene af disse fejl er værre end den anden. Derfor har jeg valgt et signifikans-niveau, hvor risiko er nogenlunde lige lav for begge fejl. I virkeligheden burde til hver eneste signifikanstest, der er udført under analysen (omkring 35.000), og som er faldet ud uden signifikans (omkring 30.000), være udregnet risiko for fejl af type 2. Den vil nemlig variere fra situation til situation med bl. a. materialets størrelse. Det er ikke gjort, fordi de beregningsmæssige problemer er næsten uoverkommelige, fordi det kan være vanskeligt at fastlægge den kliniske signifikans (Andersen 1969a), og fordi det med materialets fordelings-typer alligevel ville blive meget upræcist.

I praksis betyder disse 2 fejl, at ved analyse af 100 irrelevante uafhængigt variable med et 5% signifikansniveau vil ca. 5 frembyde signifikante partielle korrelationskoefficienter alene som følge af tilfældigheder. Hvis risiko for fejl af type 2 også er 5%, vil man omvendt ved analyse af 100 relevante uafhængigt variable risikere at overse en klinisk relevant effekt hos de 5. Man kan imidlertid ikke i denne analyse gå ud fra, at hver 20. signifikante korrelationskoefficient i virkeligheden er insignifikant. Snarere er det 1 ud af 100, fordi hovedparten af de analyserede uafhængigt variable er korrelerede til risiko også efter andre undersøgelser at dømme. Men da flere af de valgte variable muligvis beskriver samme kausalitetskæde (de variable nr. 14, 16, 17, 19 og 22, kan f. eks. alle repræsentere én virkelig risikofaktor: myokardiets ilttension under belastning) kan fejlmuligheden ikke udelukkes. Derimod er det meget sandsynligt, at nogle faktisk relevante risikofaktorer er kaldt

insignifikante i denne analyse (fejl af type 2), enten fordi deres indflydelse var beskeden (ringe klinisk signifikans), eller fordi de forekom så sjældent, at materialets størrelse var utilstrækkelig.

Problemet er stort og næsten uløseligt. Ganske vist findes der massesignifikansanalyser (Eklund & Seeger 1965, Seeger 1966); men de frembyder beregnings- og fortolkningsmæssige problemer, og kan endda kun reducere problemet, ikke eliminere det. "For the 'one in a million' will undoubtedly occur, with no less and no more than its appropriate frequency, however surprised we may be that it should occur to us (Fisher 1966).

Det er beklageligt, at signifikansbegrebet endnu ikke forstås af alle læger, og at signifikanstestning endnu langt fra har vundet indpas i kirurgiske publikationer i nødvendigt omfang; men meget værre er dog, at disse tests, når de endeligt anvendes, da fortolkes fejlagtigt (Schor & Karten 1964). En insignifikant forskel tages ofte til indtægt for, at der ikke er nogen forskel, hvor den korrekte fortolkning er, at der måske er en forskel, måske ikke, blot har materialet ikke været stort nok til at vise den. "Not statistically significant, one should always remember, is the equivalent of the 'non-proven' of the Scots law rather than the 'not guilty' of the English courts." (Hill 1962).

Hertil kommer yderligere problemet omkring selektion til publikation. Med et 5% signifikansniveau vil man omkring 5 gange ud af 100 finde en forskel, som ikke findes i virkeligheden. Et sådant overraskende fund har imidlertid langt større chance for publikation end de mindre overraskende påvisninger af insignifikans. Gennemgang af litteraturen kan derfor give et fejlagtigt billede af virkeligheden, idet overraskende resultater optræder langt hyppigere end tilfældighederne berettiger (Sterling 1959, Schoolman et al.).

n. Extrapolation

Det præciseres i alle tekstbøger, at man ikke bør extrapolere i en regressionsligning udover materialets grænser. Gøres det f.eks. i ligningen for sammenhængen mellem drenges højde og vægt i kapitel 4, vil man finde, at børn på 20 cm har negativ vægt. Skal man extrapolere, må man være klar over de hermed forbundne risici (Waugh & Been 1939). Det er let at undgå i univariate regressionsligninger, men vanskeligt i multiple. Formlerne for denne analyse tillader således beregning af risiko for død postoperativt efter elektiv ventrikelresektion for ukompliceret ulcus pepticum hos en mand på 105 år med senil demens, frisk myokardieinfarkt, nyreinsufficiens og metastaserende cancer, selv om et sådan casus ikke forelå i materialet. Beregning af risiko i dette tilfælde er extrapolation. Det kan være vanskeligt helt at undgå, idet man må sikre sig, at der til hver enkelt forudsigelse svarer

analoge patienter i materialet. Det vil her kræve tabellering af materialet i $16 \times 15 \times 30 \times 2^{54}$ forskellige rubrikker. Det er for besværligt, men viser klart, at selv med et materiale på næsten 8.000 patienter vil kun et fåtal af de mulige konstellationer af variable forekomme.

Der findes matematiske modeller til estimering af sandsynligheden for, at en observation, udvalgt tilfældigt fra den population som repræsenteres af det originale materiale, vil afvige mere fra den fælles fordelings centrale tendens end en hvilkensomhelst specificeret kombination af uafhængigt variable (Ezekiel & Fox).

o. Trinvis analyse

Antallet af variable, som skal analyseres i kliniske undersøgelser bestemmes ikke primært af statistiske hensyn. I almindelighed foreligger flere hundrede forskellige kontinuerte og diskontinuerte variable registreret i hver journal, og problemet er, om nogle kan udelades, fordi de højst yder minimale bidrag til forudsigelsernes præcision. Det vil simplificere beregningerne. Der findes ingen generel løsning på dette problem. I multipel regressionsanalyse må den optimale løsning være den, som giver størst multipel korrelationskoefficient mellem de udvalgte uafhængigt variable og den afhængigt variable, idet hensynet til forudsigelsernes præcision kræver flest muligt uafhængigt variable i ligningen, medens hensynet til tid, forståelse og omkostninger kræver færrest muligt. Det er i almindelighed accepteret, at den trinvise procedure ("stepwise multiple regression"), som er anvendt i denne undersøgelse er bedre end de andre håndterlige procedurer som "backward elimination, "stage-wise procedure" og kombinationer heraf (Draper & Smith). Men som præciseret af Freund, Vail & Clunies-Ross (1961) og Goldberger & Jochems (1961) er den trinvise procedure ikke ækvivalent med en analyse, som udnytter de samme variable simultant. Groft sagt undervurderes såvel regressionskoefficienten som det marginale bidrag af den uafhængigt variable, som skal indføres, i forhold til de allerede indførte uafhængigt variable. Såvel "forward" som "backward selection" metoderne kan give en regressionsligning, som ikke kan forbedres signifikant ved indførelse af nogen yderligere uafhængigt variabel, ej heller kan simplificeres ved udeladelse af nogen uafhængigt variabel uden signifikant forøgelse af den uforklarede variation. Men selv i situationer, hvor disse metoder giver den samme sekvens af ligninger, kan man ikke være helt sikker på, at den bedste løsning er nået (Hald 1952a, Beale, Kendall & Mann 1967, Mantel).

Beale et al. har foreslået en anden løsning på problemet om valg af den bedste regressionsligning. Rent forståelsesmæssigt er fremgangsmåden

simpel: Hver af de n uafhængigt variable kan optræde i en ligning. Der er således i alt 2^n mulige ligninger. Man skal blot regne dem alle ud og vælge den bedste. Forfatterne har udviklet et computer-program til denne variant af multipel regressionsanalyse med mulighed for behandling af op til 120 uafhængigt variable. Beregnings- og programmeringsmæssige vanskeligheder har forhindret dets anvendelse i denne analyse. Tabet er næppe særlig stort, da forfatterne selv anfører, at den trinvis fremgangsmåde fortsat vil være brugbar til foreløbige, orienterende opgørelser af store problemer. Det er ikke til at sige, hvor megen præcision jeg kunne have vundet ved anvendelse af denne mere korrekte fremgangsmåde frem for den trinvis.

p. Kausalitet

"I hope that I shall not be asked to explain exactly what is meant by cause and effect, since writers on the philosophy of science seem unanimously to discard this concept sooner or later as more confusing than helpful in complex situations (Cochran 1965). "Thus one cannot fill an injection syringe with adrenaline solution by raising the blood pressure of the patient; but one can raise the blood pressure of the patient by injection of the contents of a syringe containing adrenaline in solution" (Hogben 1957).

Som præciseret er det første trin i analysen, at man postulerer en eller anden form for sammenhæng mellem de variable. Den statistiske analyse af materialet er herefter en vurdering af dette postulats egnethed, men det forbliver et postulat. Metoden kan demonstrere sammenhæng mellem variable, den udsiger intet om eventuel årsag og virkning (Kendall & Stuart, Croxton & Cowden). Det er muligt med lege artis udført korrelation-regression at vise, at tilstedeværelse af lus er tegn på legemlig sundhed (Huff 1964), at den cubanske romproduktion afhænger af de presbytarianske præsters løn, og at lungecancerens tiltagen skyldes et fald i antallet af udendørs toiletter; men der er hermed intet udsagt om tilstedeværelse eller retning af kausalitet.

Når der følgerlig påvises korrelation mellem operativ risiko og f. eks. dehydrering, betyder det, at postoperative dødsfald og komplikationer er observeret hyppigere blandt dehydrerede end blandt ikke-dehydrerede patienter. Det betyder ikke, at denne risiko er forårsaget af dehydrering, endsige at en præoperativ behandling, som hæver dehydreringen, også vil eliminere den hermed associerede risiko. Dehydrering kunne f. eks. være associeret med en anden, måske ikke registreret sygdom, som var den virkelige årsag til den øgede risiko.

Umiddelbart forekommer dette en meget væsentlig indskrænkning i metodens anvendelighed. Sammen med de tidligere anførte forbehold har det med-

ført, at visse statistikere betragter multipel regressionsanalyse med stor skepsis. Således anfører Mainland (1963): "- while inferences from multivariate analysis, unverified by other methods, win academic kudos for their perpetrators and impress other people, including administrators, because electronic computers have been used in producing the results. In medicine, certainly, this kind of thing can happen unless we are aware of the danger." Han anbefaler i stedet den eksperimentelle fremgangsmåde. "It is a slow, awkward, often hesitant and frustrating process, in comparison with the automatic, streamlined and 'sophisticated' multiple regression. Also, it seems to tell us much less than does multiple regression, which will give us verdicts simultaneously on as many hypotheses as we desire, if we put that number of independent variables into the equation." Dette er Wold's "artichoke principle" (1956), hvorved opklaringen af et komplekst problem foregår i trin, idet eksperimentel kontrol af kausale faktorer muliggør opdeling i subproblemer, som udforskes ét ad gangen.

Hvor fristende det end må være at følge så kompetente rådgiveres anvisninger, er for mig at se multivariate analyser uomgængelige for tilbundsgående studier af problemet operativ risiko. De hidtil anvendte metoder har vist sig utilstrækkelige, og den eksperimentelle vej er ikke farbar. Måske er problemet omkring kausalitet heller ikke så stort i virkeligheden, som mange vil gøre det til. Ingen af de hidtidige undersøgelser over operativ risiko har nemlig været i stand til at vise kausalitet. Diabetes mellitus kan siges at være en kausal faktor for operativ risiko, når patienten dør i og som følge af coma diabeticum, men hvordan hvis døden skyldes lungeemboli? Alder er generelt udpeget som en risikofaktor af stor betydning; men kausaliteten går næppe på antallet af gennemlevede år. I så fald kunne man lige så godt forvente en negativ korrelation til risiko ud fra den betragtning, at de gamles erfaringsmateriale er større (Medawar 1955). Patienter, som en gang har overlevet en risiko, har mindre chance for at bukke under for den anden gang, for så vidt erindring kan påvirke handlinger. Alder er negativt korreleret til skilsmissefrekvens og kriminalitet. Men man vil næppe kunne opnå en reduktion i operativ risiko ved at kræve alle gamle kirurgiske patienter skilt og arresteret præoperativt. I alle tilfælde bør kausalitet opfattes i Eklund's fortolkning, således at:

1. en kausal faktor ikke er ækvivalent med en enkelt kausal faktor.
2. en kausal faktor behøver ikke være hverken en nødvendig eller en tilstrækkelig årsag.
3. en årsag kan være, og er sædvanligvis, indirekte, idet den arbejder via en eller flere andre faktorer i en årsagskæde.

I virkeligheden burde vel loven om den simple årsag og virkning forka-

stes som for naiv og erstattes med Harvey's "sequential probability (1965), således at den førstkomende begivenhed i en hyppigt observeret sekvens er den sandsynlige årsag og den sidstkomende den sandsynlige virkning (Sterling & Pollack 1969). Påvisning af "sequential probability" eller korrelation mellem variable og risiko vil således primært muliggøre forudsigelse af risiko, sekundært danne grundlag for mere dybtgående, muligvis eksperimentel forskning.

q. Anvendelse af dataanlæg

"The computer is only as wise as the fool who feeds it". (McGirr 1968). "There is often a strong temptation to exploit the power of the computer on data which do not justify more than a superficial analysis." (WHO 1967).

Dataanlæg er uundværlige for anvendelse af multivariate metoder i biologien. "The enormous potential of computers in the medical and biological field is only beginning to be appreciated. It may well be that in terms of volume of data processing this work may outstrip the physical sciences very rapidly in the coming decade." (Flowers 1966). En analyse som den foreliggende ville ikke have været mulig uden en computer. Faren ved databehandling er imidlertid, at man fristes til anvendelse af komplicerede statistiske metoder krikkløst på materialer, som ikke tillader det (Finney 1965), hvad blandt andre Kurtzke har advaret kraftigt imod i 1967: "Among the major advantages of a computer are the ability to consolidate myriad items of information, to manipulate them, and to spew out neatly typed lists which purport to be answers to the specific questions asked of the computer concerning these data. With appropriate programming, interrelationships of the data will be provided together with statements on probabilities from analysis of variance, chi-square tests, regression analysis, or even more sophisticated mathematical gymnastics. Suitably abridged tables are then presented in the medical literature and the reader is implicitly advised that 'computer dixit, factum est'."

4. AFSLUTNING

Ved anvendelse af databehandling har jeg i nogen grad mistet kontrollen over data. Jeg har anvendt en kompliceret og vel endnu ufuldendt matematisk model udover dens forudsætninger, på et materiale behæftet med fejl og uden hensyntagen til spørgsmålet om kausalitet. Mange eksperimentelt arbejdende forskere vil ryste på hovedet herover, men de fleste klinikere og praktisk arbejdende statistikere vil genkende situationen.

Det er væsentligt at kende konsekvenserne af anvendelse af multipel regressionsanalyse på data, hvor en eller flere af de tilgrundliggende forudsætninger ikke er opfyldt. Men statistikken står endnu på et for primitivt stade til, at dette spørgsmål kan besvares generelt. Der findes forskellige metoder til løsning af problemet, men metoden til løsning af problemerne omkring fejl i de variable er udviklet under forudsætninger, som udelukker muligheden for andre problemer, f. eks. "simultaneous-equation problems" og omvendt. Hvor således begge foreligger samtidig, kan de ikke behandles, fordi man ikke kan kombinere metoderne. En virkelig integreret behandling af alle forudsætningerne under ét er ikke for hånden (Johnston, Ramsey 1969). Og man kan ikke generelt angive konsekvenserne af metodens anvendelse på data, som ikke opfylder forudsætningerne. Nogle er formentlig uden praktisk betydning, idet de kun formindsker forudsigelsernes præcision ganske lidt. Det er således stadig tænkeligt, at metoden trods alt kan anvendes med rimelig sikkerhed.

Den ultimative prøve på ligningernes værdi ligger i spørgsmålet: Er forudsigelserne anvendelige i praksis?, kan de give realistiske og effektive skøn over en given patients operative risiko? Hvis det er tilfældet, må overtrædelserne af forudsætningerne være af underordnet betydning.

KAPITEL 7

Analysens effektivitet og værdi

"It is clear that a (stochastic) model whose use is limited to the prediction of events has utility and validity regardless of the reasonableness of its base of assumptions as long as it works." (Ibrahim, Sackett, Kantor & Winkelstein 1968).

1. INDLEDNING

"If an engineer were given the job of predicting how a complicated electrical network would respond as numerous inputs were varied, he would want to know the components contained in the system, the way in which they are interconnected, and the operating characteristics of the individual components. If he were denied this information and given only very aggregative data about how total electric consumption, total power produced, and average voltage in the system varied over time, he might not regard the problem as completely insoluble, but he would certainly feel as though he was working blindfolded with both hands tied behind his back." Dette citat fra Orcutt, Greenberger, Korbøl & Rivlin (1961) beskriver klart situationen, når en kirurg i dag skal skønne over en given patients operative risiko. Er der tale om iøvrigt sunde, unge individer og om mindre indgreb såsom elektiv herniotomi, er problemet overskueligt. Han skal blot forudsige, at risiko er 0%, og det kan han gøre lige så sikkert og langt hurtigere end en computer kan. Det er blot ikke problemet. "The problem confronting a surgeon is not to determine whether the patient with a carcinoma of the lung has normal pulmonary and cardiac function, nor is it even to determine which ones are considered an increased risk from operation; rather, it is to select those in whom the risk of a given resection becomes prohibitive." - (van Nostrand, Kjelsberg & Humphrey 1968). Tilbage bliver nemlig en meget stor fraktion af de kirurgiske patienter, nemlig de gamle, de hjerte-, nyre-, lever- eller lungelidende, de store operationer, de sværeste sygdomstilfælde etc. I alle disse situationer er en præcis forudsigelse påkrævet, men den er ikke mulig. I bedste fald

kan kirurgen sige, at risiko er lidt, noget eller stærkt forhøjet. Dette skøn bygger han på, hvad han har hørt, lært, læst og selv erfaret. Det tjener den menneskelige hjerne til ære, at så mange informationer kan bearbejdes til et så forenklet begreb som prognose. Men det system, som kirurgen anvender mere eller mindre bevidst, kan ikke klare de problemer, som rejses omkring diagnostiske kriteriers sensitivitet, specificitet, validitet og reproducerbarhed, om intra- og interobservatør variation, om éntydighed i definitioner og begreber, om vurdering af sandsynligheder og kombinationer heraf i additiv, polynomisk, logaritmisk, multiplikativ eller endnu mere kompliceret form, om afgrænsningen af normalitetsbegrebet, om den ene læges udnyttelse af andres erfaringer og kunnen etc.

Hovedparten af den information, kirurgen anvender i sine forudsigelser, hidrører fra publicerede undersøgelser. Heri er sædvanligvis angivet den gennemsnitlige risiko for grupper af patienter med samme sygdom eller samme operation uanset komplicerende sygdomme, eller for bestemte grupper af komplicerende sygdomme, alder, køn, race, økonomiske forhold eller lignende, men uden større hensyn til de kirurgiske sygdomme og de udførte operationer. Da disse forhold er indbyrdes korrelerede, er oplysningerne af yderst begrænset værdi. Hvis kirurgen f. eks. baserer sit skøn på et materiale af 1.000 transvesicale prostatektomier hos mænd fyldt 70 år, kan han angive, at den gennemsnitlige postoperative letalitet var 6,0%. Fra andre undersøgelser vil han vide, at alder, komplicerende lidelser i hjerte, lunger, nyrer, lever og hjerne, senil demens, diabetes, hypertension etc. kan forøge risiko, hvorimod han ved yderst lidt om de mulige risikonedsettende forhold som sportstræning, gode sociale kår etc. Han kan måske gå lidt videre i forudsigelserne ved at gætte på, at en sund og rask mand på 70 år har en risiko under 6,0%, medens en patient på 100 år med mange komplicerende lidelser har en risiko over 6,0%. Men han kan ikke afgøre placeringen af en 70-årig mand med frisk myokardieinfarkt, en 75-årig mand med nyreinsufficiens og anæmi, en 80-årig mand med senil demens, en 90-årig med diabetes og en 100-årig sund og rask person, hverken indbyrdes eller i forhold til materialets gennemsnitlige dødelighed. Ganske vist må man træffe beslutninger på dette grundlag til daglig, men det er ikke sufficient.

Og så er udsagnet 6,0% endda ikke korrekt. Selv om materialet omfattede 1.000 identiske og tilfældigt udvalgte patienter, kan man kun sige, at den sande risiko med 99%'s sandsynlighed vil ligge et sted mellem 4,2% og 8,2%. Da materialet ikke er homogent og næppe heller tilfældigt udvalgt af populationen, vil det virkelige konfidensinterval sikkert være endnu bredere.

Denne undersøgelse har forsøgt at nærme sig problemet omkring forudsigelse af operativ risiko gennem databehandling af et stort materiale med en arbitrært valgt statistisk model. I forhold til forudsigelser på basis af

materialers middelværdi repræsenterer den en forbedring i præcision svarende til 20%-40% af materialets variation omkring den gennemsnitlige dødelighed og svarende til 5% til 20% af variationen omkring den gennemsnitlige postoperative komplikationsfrekvens. I forhold til den enkelte kirurgs forudsigelser er det endvidere en forbedring med hensyn til "consistency, reproducibility, quantification and availability". Den ideelle forudsigelse ville forklare hele variationen, dvs. for hver enkelt patient gøre rede for, hvorfor netop hans risiko afveg netop så meget fra gennemsnittet. De hidtidige undersøgelser har til praktiske formål ikke forklaret nogen del af denne variation.

2. KLINISKE KONTRA STATISTISKE FORUDSIGELSER

I klinisk forskning tjener statistik dels til beskrivelse af data på en overskuelig måde ("structural statistics") dels til test af hypoteser ("validating statistics"). Enhver kliniker bør gøre sig klart, at i alle tilfælde sidstnævnte er uomgængelig. Ligegyldigt hvordan man analyserer operativ risiko, hvordan man vælger sine parametre, og hvordan man kombinerer dem til en prognose - ved intuition, tabeller, ligninger, rationelle hypoteser, irrationelle hypoteser eller orakler, må den hæderlige kliniker gøre op med sig selv, om han kunne have opnået samme præcision ved at kaste terninger eller slå op i en tabel over tilfældige tal.

Des mere er det nødvendigt, at forudsigelser, der som denne hidrører fra databehandlet, kompliceret statistik, må verificeres. Specielt da såvel materiale som metode er behæftet med fejl. Det er imidlertid ikke tilstrækkeligt blot at vurdere forudsigelserne på det materiale, de stammer fra. Med tilstrækkeligt behændig manipulation af data er det formentlig altid muligt at opnå en forudsigelse, som passer på det materiale, den hidrører fra, f. eks. ved hjælp af polynomier. "It is always possible to invent predictive rules of apparently phenomenal accuracy by using sufficient ingenuity in manipulating a given body of data." (Bailey 1967). Og det er næppe heller tilstrækkeligt, alene at vurdere dem på materialer fra samme afdeling. Således har Moses & Mosteller i 1968 vist, at der er forskelle mellem hospitaler med hensyn til postoperativ dødelighed, som ikke kan forklares ved forskelle i materialer.

Anvendelse af databehandlede multivariate analyser i lægevidenskabelige problemer er så ny, at der ikke foreligger tilstrækkelige undersøgelser over, hvorledes forudsigelser på dette grundlag, såkaldte statistiske eller aktuelle forudsigelser, står sig i sammenligning med de konventionelle kliniske forudsigelser. Men nogle undersøgelser fra andre områder kan dog give en strømpil, selv om de anvender små materialer og relativt simple modeller.

Martin, Apostolakos & Roazen lod i 1960 24 læger klassificere 48 sygdoms-

tilfælde som enten parenkymatøs eller obstruktiv icterus på basis af sygehistorie, laboratorie- og røntgenundersøgelser. Disse kliniske forudsigelser sammenlignedes med en aktuarisk forudsigelse baseret på diskriminant analyse af blot 2 laboratorieundersøgelser ("cephalin cholesterol flocculation test" og "thymol turbidity test"). Selv om klinikerne havde adgang til væsentligt større mængder af oplysninger, var de to forudsigelser lige gode. Forfatterne mener endog, at anvendelse af blot én yderligere variabel, f. eks. alkalisk fosfatase, ville have gjort den aktuariske forudsigelse bedst.

Alexakos (1966) sammenlignede 2 multivariate statistiske forudsigelser (multipel regressionsanalyse og diskriminantanalyse) med 19 variable med en klinisk forudsigelse, som var baseret på alle oplysninger fra gymnasieelevers tests og "counseling interviews" over en periode af 4 år. Den afhængigt variable var "college grade-point average of academically superior high school students". Selv om den kliniske forudsigelse rådede over den største informationsmængde, og selv om de multiple korrelationskoefficienter for de statistiske modeller var små, var de statistiske forudsigelser dog klart bedre end de kliniske. Den relative effektivitet var 22% til 59% højere.

Meehl (1956) har efter en teoretisk gennemgang af denne problemstilling vurderet 20 lignende undersøgelser fra litteraturen. Han konkluderede, at på én nær var de aktuariske forudsigelser mindst lige så gode som de kliniske. Noget lignende er fremført af Sarbin (1942), Harris (1963) samt Enslein & Neurath (1969).

Der er næppe tvivl om, at også indenfor klinikken vil de aktuariske forudsigelser være bedre end de kliniske, selv hvor klinikerne har adgang til mere information, og selv om de statistiske modeller endnu er noget primitive. Det gælder selv om analyserne giver lave korrelationskoefficienter. Forklaringen må være, at informationerne trods alt behandles mere effektivt og rationelt.

3. VALG AF DET RIGTIGE FORMELSYSTEM

De forskellige kørsler gav hver sit system af formler til forudsigelse af risiko. De multiple korrelationskoefficienter varierede imidlertid stærkt både indenfor systemerne og imellem dem. Man må da gå ud fra, at formelsystemerne ikke vil være lige effektive. Det bedste system kan dog ikke identificeres alene ved inspektion af korrelationskoefficienterne, og det er næppe tilladeligt at kombinere data fra de forskellige kørsler gennem systematisk udvælgelse af de højeste korrelationskoefficienter. Det kan give systematisk

bias. Hertil kommer så vanskelighederne ved at skaffe et sæt formler, som er gensidigt exclusive og exhaustive med hensyn til de udførte operationer.

Valget af det bedst egnede sæt ligninger stod mellem kørslerne nr. 3, 6, 7, 8, 9, 10 og 11. Det eneste relevante kriterium for "bedste" var størst mulig overensstemmelse mellem den risiko, som formelsystemet forudsagde, og den faktisk observerede risiko.

4. ANALYSENS VÆRDI, VURDERET PÅ MATERIALET

I regressionsligningen $Y = \sum_k a_k X_k + u$ repræsenterer Y den observerede risiko og udtrykket $\sum_k a_k X_k$ den af formelsystemet beregnede risiko. Residual $u = Y - \sum_k a_k X_k$ er da forskellen mellem den observerede og den beregnede risiko. Med en perfekt regressionsligning vil alle residuals være 0, idet der er fuld overensstemmelse mellem den observerede og den beregnede risiko. En sådan overensstemmelse vil man næppe nogensinde opnå i biologien. Men med en god forudsigelse vil afvigelser mellem observeret og beregnet risiko, dvs. u hyppigst være små, ekstremt store afvigelser vil være meget sjældne og positive afvigelser lige så hyppige som negative. Under henvisning til den centrale grænseværdisætning må man da forvente, at u værdierne for et stort materiale vil være normalfordelte med middelværdi 0. Grafisk afbildning af u værdiernes fordelingskurve vil derfor være en hurtig analyse af en given regressionslignings værdi.

Forudsætningen er imidlertid, at alle variable er kontinuerte, hvilket ikke er tilfældet i denne analyse. Således er den beregnede risiko ganske vist kontinuert, men den observerede kan kun antage værdierne 0 (patienten overlever) og 1 (patienten dør). Den ideale forudsigelse vil stadig gøre alle u -erne = 0; men den ikke helt perfekte forudsigelse vil let give en meget kompliceret fordelingskurve for u . Er således formelsystemet uden mulighed for absurde forudsigelser (dvs. risiko aldrig udenfor intervallet 0%-100%, vil man med en faktisk dødelighed i materialet på 50% stadig få en normalfordeling omkring 0; men kurven vil have ekstra pukler svarende til høje negative og positive værdier af u , nemlig høj beregnet risiko hos patient, som overlever, respektive lav beregnet risiko hos patient, som dør. Hvis dødeligheden i materialet er forskellig fra 50% vil kurven tillige blive asymmetrisk. Med risiko på 10% vil således de 90% overlevende give residuals, som er negative, omend overvejende små, medens de 10% døde vil give positive, overvejende små residuals. Svarende til de få patienter, som dør trods lav beregnet risiko, vil man få en pukkel til højre på kurven, og svarende til patienter, som overlever trods høj beregnet risiko, en pukkel til venstre. Denne kurves modus vil ligge til venstre for 0, dvs. være negativ.

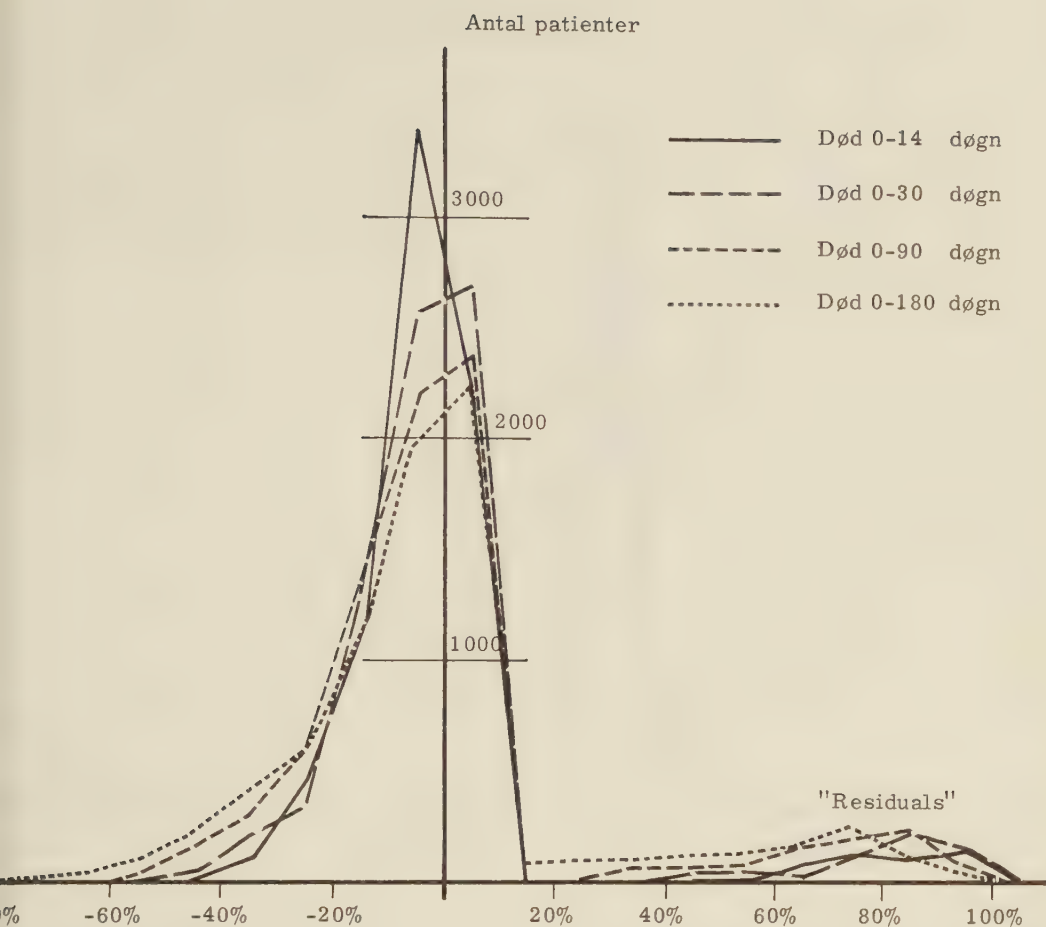


Fig. 13. Fordelingen af "residuals". (Risiko for død postoperativt beregnet for hele materialet efter tabel 17.)

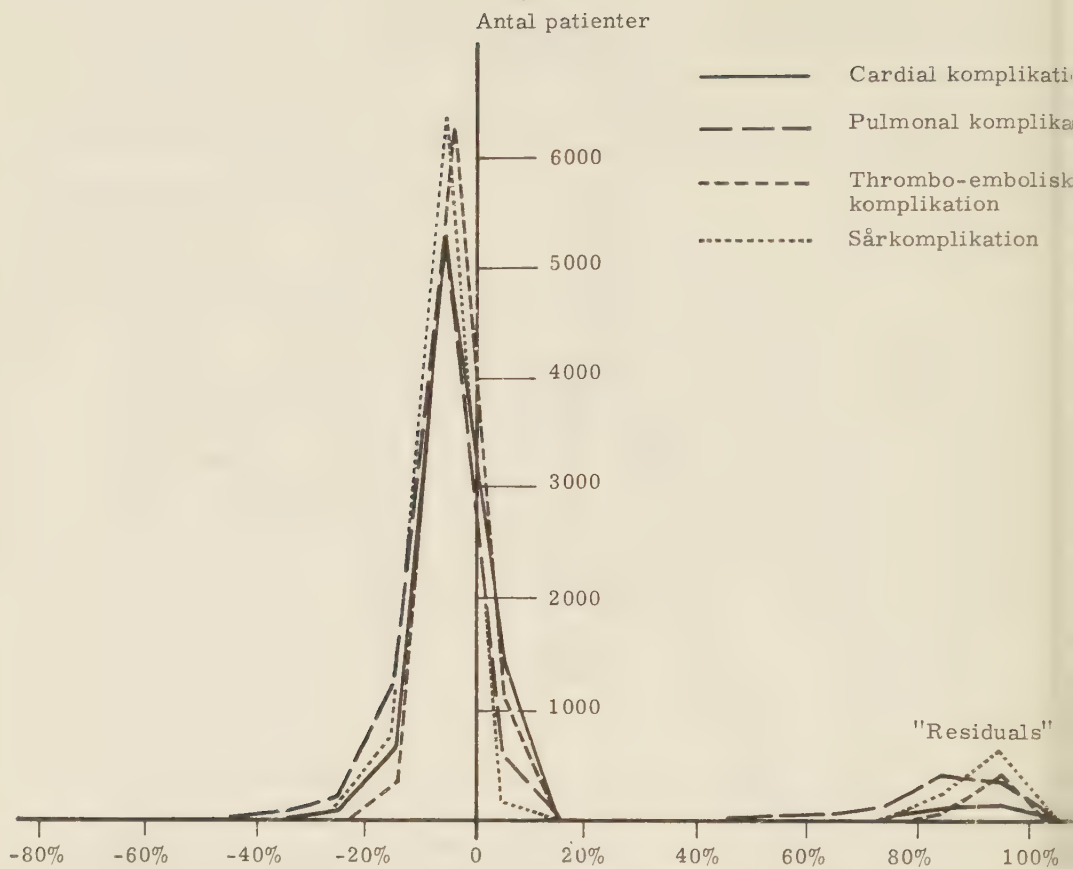


Fig. 14. Fordelingen af "residuals". (Risiko for postoperativ komplikation beregnet for hele materialet efter tabel 18.)

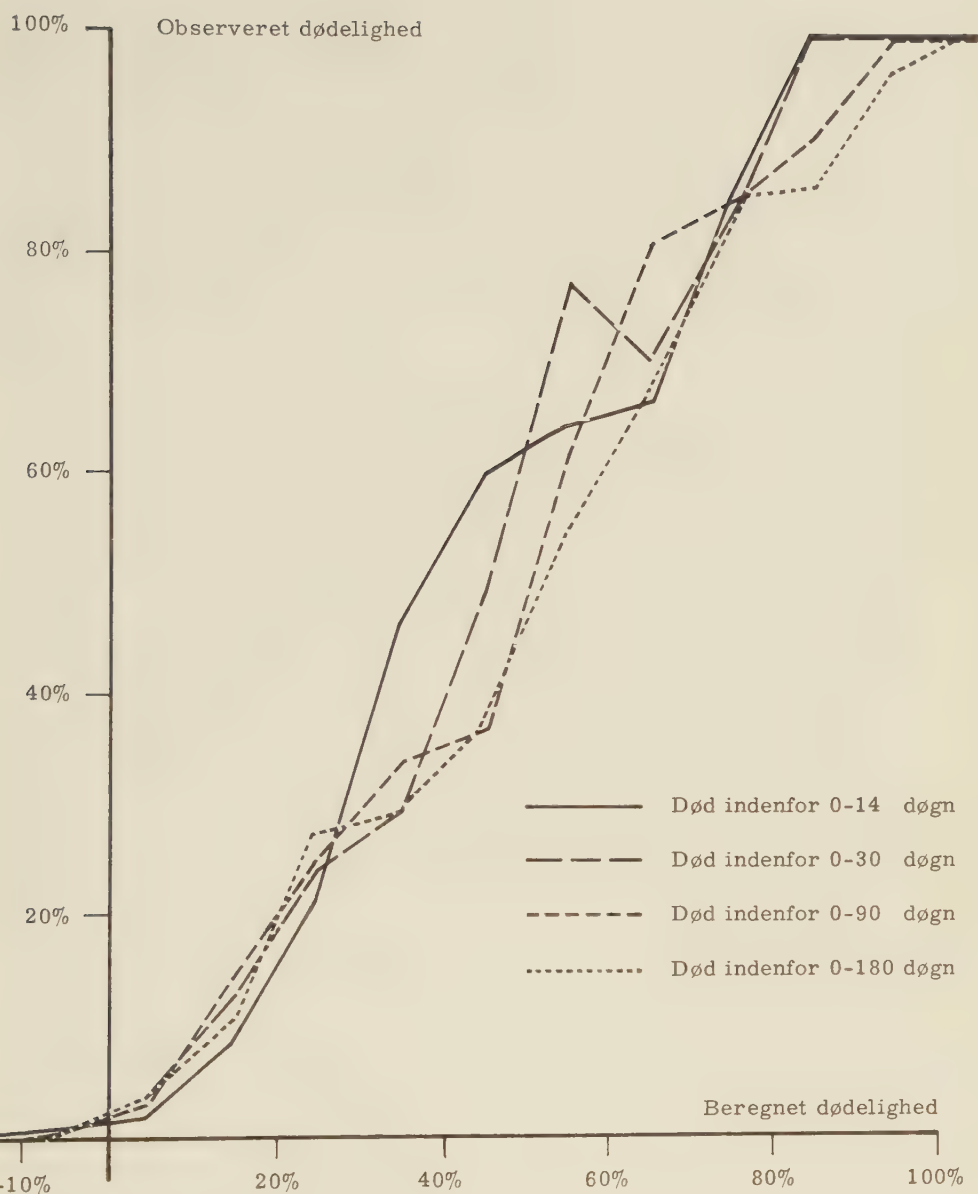


Fig. 15. Observeret og beregnet dødelighed. (Beregnet for hele materialet efter tabel 17.)

Er der yderligere i formelsystemet mulighed for absurde forudsigelser, vil selv et særdeles præcist formelsystem give fordelingskurver for residuals, som unddrager sig konventionel statistisk analyse. Fordelingskurverne for residuals fra kørsel nr. 6 (tabel 17 og 18) er afbildet i figur 13 for så vidt angår postoperativ dødelighed og i figur 14 for så vidt angår postoperative komplikationer. Alle 8 kurver har som ventet negativ modus og højreskævhed med pukkel. Det er ikke muligt herudfra at sige noget om regressionsligningernes værdi. Kurverne for dødsfald er bredere end kurverne for komplikationer. Det er dog ikke udtryk for ringere præcision, men blot en følge af, at risiko for død overalt er væsentligt højere end risiko for komplikation.

Selv om operativ risiko i den her anvendte definition er et binært fænomen, kan den dog ud fra et probabilistisk synspunkt betragtes som kontinuert. Man skal da blot forestille sig en gruppe identiske patienter i stedet for en enkelt patient. Risiko er da gruppens dødelighed, således at en beregnet risiko på f. eks. 13% betyder, at man blandt 100 ens patienter må forvente 13 dødsfald. På denne måde får man mulighed for en effektiv vurdering af analysens værdi. Den forventede risiko udregnes for hver enkelt patient i materialet, hvorefter patienterne samles i grupper med nogenlunde ens risiko, f. eks. i 5%'s eller 10%'s intervaller. Med nogenlunde korte intervaller vil fordelingskurven være retlinet i intervallet, hvorfor den gennemsnitlige risiko for pågældende gruppe kan udtrykkes ved intervallets middelværdi. For intervallet 20,0%-24,9% er det således 22,5%. Multiplikation af dette tal med antallet af individer i gruppen vil give intervallets efter formlerne beregnede (forventede) antal døde. Optælling af faktisk forekommende dødsfald vil efter division med antallet af patienter i gruppen give den observerede dødelighed. Indtegnet i et koordinatsystem med samme enhed på ordinat- og abscisseakse vil den forventede risiko være en ret linie gennem punkterne (0, 0) og (100%, 100%) og med hældning +1 (45°). Den observerede risiko skal danne en linie, som under ideale omstændigheder vil falde sammen hermed. Ved hjælp af en såkaldt "goodness of fit" test (f. eks. χ^2 , Kolmogorov-Smirnov eller Davids test) er det muligt at beregne, om de afvigelser, man faktisk finder i et givet materiale, skal kunne forklares som tilfældige (Watson 1959).

Princippet i en χ^2 test på "goodness of fit" er, at man for hvert interval for sig beregner forskellen mellem det observerede 0 og det forventede E antal døde. Denne forskel kvadreres, og tallet divideres med det forventede antal døde. Den således fremkomne χ^2 værdi adderes til de øvrige intervalers værdier. Summen henføres til en tabel over χ^2 fordelingen. Antallet af frihedsgrader er lig med antallet af intervaller minus 1. Det er dog nødvendigt at udføre visuel inspektion af kurverne, da en enkelt stærkt afvigende værdi med i øvrigt god overensstemmelse kan give konklusionen: signifikant forskel.

En mere overskuelig vurdering af analysens værdi kan opnås gennem sammenligning mellem materialets totale beregnede og observerede dødelighed. Den beregnede dødelighed er da summen af risici beregnet for hver enkelt patient i materialet divideret med det samlede antal patienter. Denne sammenligning er hurtig og overskuelig; men har væsentlige svagheder. Er kurven over den beregnede risiko således S-formet ("sigmoid"), kan for små risici i kurvens venstre halvdel opvejes af for store i den højre, således at man trods dårlig overensstemmelse mellem kurve og linie får god overensstemmelse mellem den totale beregnede og observerede dødelighed. Det gælder formentlig sårkomplikationer i tabel 41.

En femte måde til vurdering af analysens værdi består i, at man undersøger, hvor mange af de faktisk døde havde en forudsagt risiko over en bestemt, arbitrært fastlagt grænse, og hvor mange af de overlevende havde beregnet risiko herunder. Således vil forudsigelse af risiko for død indenfor 0-30 døgn postoperativt ved hjælp af tabel 17 afsløre, at kun 46,8% af de 630 døde havde en beregnet risiko på over 20%, medens 89,4% af de 7,292 overlevende havde en risiko herunder. Denne metode er anvendt af blandt andet Nordlund. I dette tilfælde viser den tilsyneladende, at analysen er meget unøjagtig; men det er nok snarest metodens fejl, da de anførte procenter er meget afhængige af materialets fordeling på risikointervallerne. Havde således antallet af patienter med beregnet risiko over 20% været dobbelt så stort som i dette materiale, ville det samme formelsystem på samme slags patienter tilsyneladende have kunnet placere 63,8% af de døde og 80,8% af de overlevende korrekt.

I figur 15 er afbildet forholdet mellem observeret og beregnet risiko for alle 7.922 patienter i materialet, idet tabel 17 ligger til grund for beregningerne af risiko for død indenfor 14, 30, 90 og 180 døgn postoperativt. På baggrund af de relativt lave multiple korrelationskoefficienter fra denne kørsel (kørsel nr. 6) er der en overraskende god overensstemmelse mellem beregnet og observeret risiko. Beregningerne til figuren fremgår af tabel 38. Der er ved disse som ved alle andre forudsigelser på materialet en tendens til, at analysen undervurderer den virkelige risiko for så vidt angår patienter i de laveste risikokategorier, medens den overvurderer risiko for patienter i de højeste. En væsentlig del af denne fejl kan være en følge af, at næsten alle værdier for basal risiko er mindre end 0. Det skyldes igen, at den værdi inkorporerer uafhængigt variabel nr. 10 (indlæggelsesår) fast svarende til år 1966. Man kunne opnå en bedre og måske også rimeligere tilpasning mellem linie og kurver i figuren ved at sætte basal risiko = 0 eller en lav positiv værdi, svarende til at relationen mellem risiko og indlæggelsesår formentlig ikke som forudsat er lineær.

I tabel 39 er foretaget en sammenligning mellem total observeret døde-

Tabel 38. Relationen mellem observeret og beregnet risiko

Risiko for død postoperativt udregnet for hele materialet efter tabel 17.

Beregnet risiko i procent	Observeret risiko for død 0-14 døgn postoperativt	Observeret risiko for død 0-30 døgn postoperativt	Observeret risiko for død 0-90 døgn postoperativt	Observeret risiko for død 0-180 døgn postoperativt
-9,9- 0,0%	26/2.490 = 1,0%	15/2.784 = 0,5%	12/2.341 = 0,5%	21/2.267 = 0,9%
0,0-+9,9%	134/3.363 = 4,0%	124/2.780 = 4,5%	82/2.283 = 3,6%	78/2.079 = 3,8%
+10,0-19,9%	103/1.199 = 8,6%	196/1.517 = 12,9%	218/1.530 = 14,2%	145/1.251 = 11,6%
+20,0-29,9%	124/ 583 = 21,3%	115/ 467 = 24,6%	196/ 789 = 24,8%	241/ 871 = 27,7%
+30,0-39,9%	82/ 176 = 46,6%	54/ 185 = 29,2%	155/ 454 = 34,1%	172/ 582 = 29,6%
+40,0-49,9%	21/ 35 = 60,0%	42/ 86 = 48,8%	81/ 237 = 36,3%	130/ 351 = 37,0%
+50,0-59,9%	20/ 31 = 64,5%	41/ 53 = 77,4%	48/ 78 = 61,5%	113/ 206 = 54,9%
+60,0-69,9%	10/ 15 = 66,7%	12/ 17 = 70,6%	60/ 74 = 81,0%	82/ 122 = 67,2%
+70,0-79,9%	6/ 7 = 85,7%	11/ 13 = 84,6%	23/ 27 = 85,2%	94/ 110 = 85,5%
+80,0-89,9%	9/ 9 = 100,0%	10/ 10 = 100,0%	10/ 11 = 90,9%	31/ 36 = 86,1%
+90,0-99,9%	8/ 8 = 100,0%	7/ 7 = 100,0%	6/ 6 = 100,0%	32/ 33 = 97,0%
100,0-	6/ 6 = 100,0%	3/ 3 = 100,0%	2/ 2 = 100,0%	14/ 14 = 100,0%

Tabel 39. Total observeret og beregnet dødelighed

Beregnet for hele materialet under ét efter tabel 17.

Signifikanstest med χ^2 test, 1 df.

	Beregnet dødelighed	Observeret dødelighed	P
Risiko for død 0-14 døgns	625/7.922 = 7,9%	549/7.922 = 6,9%	< 0,01
Risiko for død 0-30 døgns	657/7.922 = 8,3%	630/7.922 = 8,0%	> 0,05
Risiko for død 0-90 døgns	935/7.922 = 11,8%	898/7.922 = 11,3%	> 0,05
Risiko for død 0-180 døgns	1.222/7.922 = 15,4%	1.153/7.922 = 14,6%	0,05 > P > 0,01

Tabel 40. χ^2 test på "goodness of fit"

Risiko for død 0-30 døgns udregnet for hele materialet efter tabel 17.

Beregnet risiko i procent	Observeret antal døde O	Beregnet antal døde E	Forskel (O-E)	$(O-E)^2$	$(O-E)^2/E$	χ^2
- 9,9%	139	139	0	0	0,000	0,000
10,0-19,9%	196	228	32	1.024	4,491	4,491
20,0-29,9%	115	117	2	4	0,034	0,034
30,0-39,9%	54	65	11	121	1,862	1,862
40,0-49,9%	42	39	3	9	0,231	0,231
50,0-59,9%	41	29	12	144	4,966	4,966
60,0-69,9%	12	11	1	1	0,090	0,090
70,0-79,9%	11	10	1	1	0,100	0,111
80,0-89,9%	10	9	1	1	0,111	0,000
90,0-99,9%	7	7	0	0	0,000	0,000
100,0	3	3	0	0	0,000	0,000

Antal frihedsgrader df. = 11-1 = 10, P > 0,2

11,885

(Ved beregningerne er patienter med beregnet risiko under 0 behandlet som patienter med positiv risiko, men så lav, at der ikke var noget forventet dødsfald. Det er gjort, fordi den oprindelige inddeling ville have gjort testen meningsløs på grund af E = 0 i den første celle)

lighed for materialet og beregnet dødelighed efter tabel 17. Det fremgår heraf, at forudsigelse af død indenfor 30, 90 og 180 døgn kan gøres uden signifikant forskel mellem forudsagt og observeret risiko; men forudsigelse af død indenfor de første 14 døgn giver en signifikant overvurdering af dødeligheden. Numerisk er der dog ikke tale om nogen stor forskel (7,9% til 6,9%).

I tabel 40 er denne relativt gode overensstemmelse analyseret dybere med χ^2 test på "goodness of fit", dog kun for afhængigt variabel nr. 2, risiko for død indenfor 0-30 døgn. Denne analyse var nødvendig på grund af de anførte forbehold vedrørende forudsigelser ud fra f.eks. S-formede kurver. Testen viser imidlertid, at der ikke er nogen statistisk signifikant afvigelse mellem forventet og observeret dødelighed. Tilsvarende tests på de andre dødeligheder viste, at også kurven for dødelighed indenfor 0-90 døgn havde insignifikante afvigelser fra idealet; men kurven over dødeligheden indenfor de første 14 døgn afveg signifikant fra idealet ($P < 0,0005$). Det samme var tilfældet med kurven for død 0-180 døgn ($P < 0,01$).

Figur 16 og tabel 41 afbilder på tilsvarende vis forholdet mellem observeret og beregnet forekomst af postoperative komplikationer, beregnet for hele materialet under ét ved hjælp af tabel 18. Der er klart dårligere overensstemmelse med hensyn til komplikationer end med hensyn til dødsfald. Det ses også ved sammenligning mellem den totale observerede og beregnede komplikationsfrekvens (tabel 42) samt ved en "goodness of fit" test. Dog viser de postoperative sårinfektioner ved begge tests kun insignifikante afvigelser fra idealet. Man må formode, det er en konsekvens af massesignifikansproblemet, idet ingen af de andre tabelsystemer muliggør forudsigelse af sårkomplikationer med nogen tilsvarende præcision, ligesom sårkomplikationernes multiple korrelationskoefficienter var lige så lave som de andre postoperative komplikationers.

Herefter blev undersøgelsens øvrige formelsystemer underkastet samme analyse. Som man kunne forvente efter korrelationskoefficienterne, nåede intet formelsystem samme eller højere præcision i forudsigelse af dødsfald og komplikationer end formelsystemet fra kørsel nr. 6 (tabel 17 og 18). Forudsigelse af postoperative komplikationer gav overalt så ringe præcision, at de er klinisk uanvendelige. Forudsigelse af postoperative dødsfald ud fra kørsel nr. 7 (tabel 19 og tabel 21) samt ud fra kørsel nr. 3 (tabellerne 23-37 incl.) gav dog næsten lige så god overensstemmelse mellem observeret og beregnet risiko som forudsigelser ud fra tabel 17. Det bekræftedes overalt ved "goodness of fit" tests. Overalt var forudsigelse af død indenfor 14 døgn stærkt signifikant forskellig fra idealet, mindst udtalt for tabel 17. Forudsigelse af død indenfor 0-180 døgn var ligeledes overalt signifikant forskellig, men i mindre grad, medens såvel forudsigelse af død indenfor 30 som in-

Tabel 41. Relationen mellem observeret og beregnet risiko

Risiko for postoperativ komplikation udregnet for hele materialet efter tabel 18.

Beregnet risiko i procent	Observeret risiko for cardial komplikation	Observeret risiko for pulmonal komplikation	Observeret risiko for thrombo-embol. komplikation	Observeret risiko for sår-komplikation
-9,9- 0,0%	6/1.523 = 0,4%	11/ 619 = 1,8%	6/1.140 = 0,5%	9/ 185 = 4,9%
0,0-+9,9%	154/5.513 = 2,8%	176/5.509 = 3,2%	192/6.406 = 3,0%	341/6.612 = 5,2%
+10,0-19,9%	103/ 803 = 12,8%	207/1.416 = 14,6%	54/ 353 = 15,3%	123/ 888 = 13,9%
+20,0-29,9%	21/ 73 = 28,8%	72/ 289 = 24,9%	6/ 19 = 31,6%	20/ 130 = 15,4%
+30,0-39,9%	3/ 6 = 50,0%	20/ 61 = 32,8%	1/ 3 = 33,3%	17/ 65 = 26,1%
+40,0-49,9%	3/ 3 = 100,0%	11/ 15 = 73,3%	1/ 1 = 100,0%	14/ 27 = 51,9%
+50,0-59,9%	1/ 1 = 100,0%	4/ 6 = 66,7%		7/ 12 = 58,3%
+60,0-69,9%		4/ 4 = 100,0%		3/ 3 = 100,0%
+70,0-79,9%		3/ 3 = 100,0%		
+80,0-89,9%				
+90,0-99,9%				
100,0-				

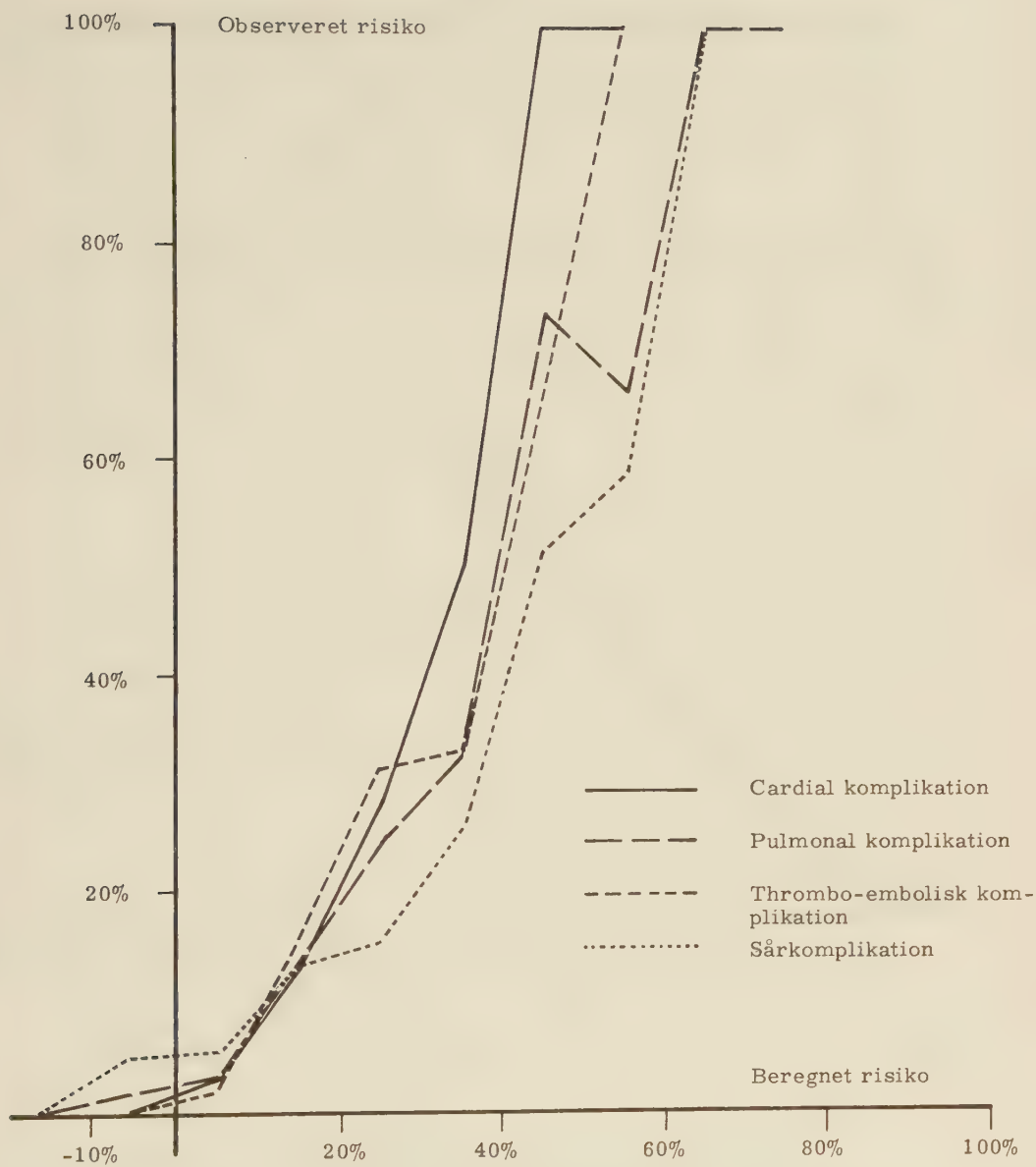


Fig. 16. Observeret og beregnet risiko for postoperative komplikationer.
(Beregnet for hele materialet efter tabel 18.)

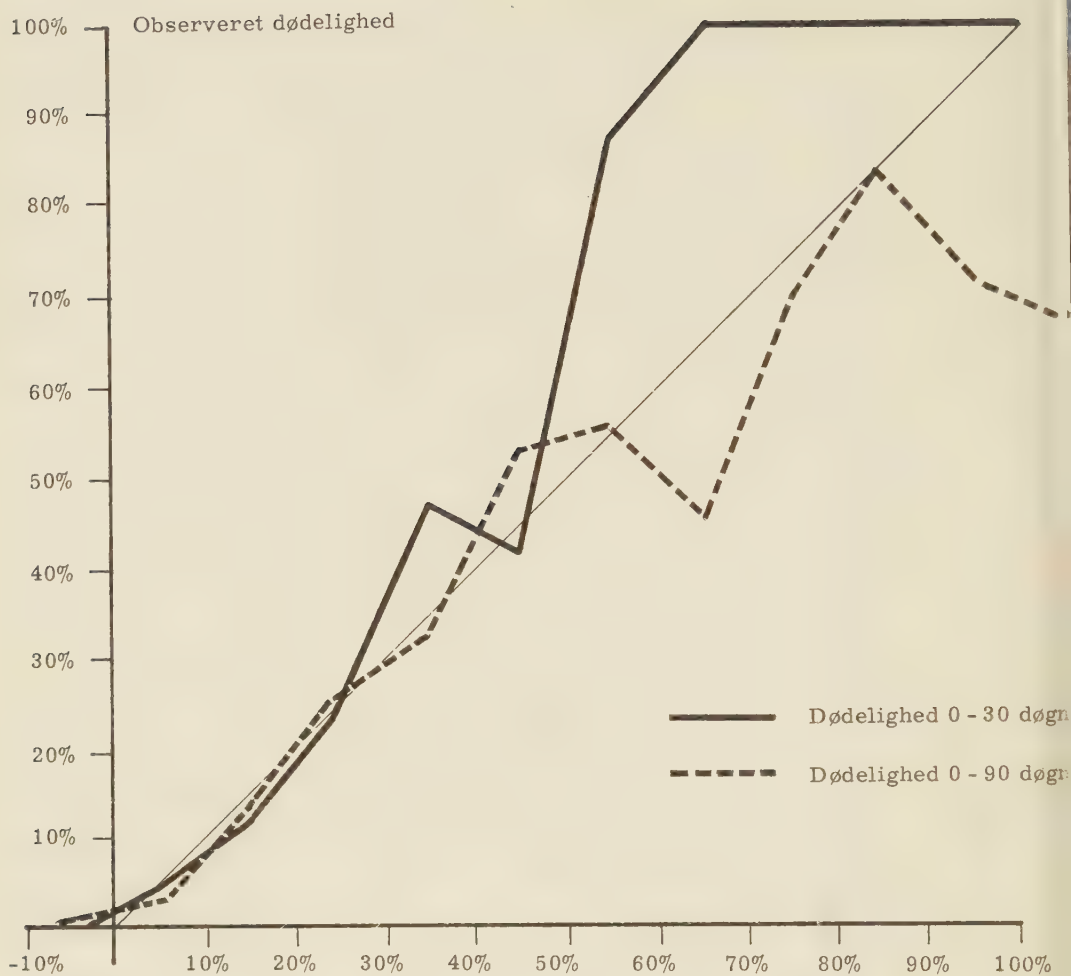


Fig. 17. Observeret og beregnet dødelighed i kontrolmateriale 1.

(Beregnet på 1.071 patienter fyldt 70 år fra Odense sygehus, i henhold til tabel 17.)

Tabel 42. Totale antal observerede og beregnede postoperative komplikationer

Beregnet for hele materialet under ét efter tabel 18,
Signifikanstest med χ^2 test, 1 df.

	Beregnet komplik.frekvens	Observeret	P
Risiko for cardial komplikation	419/7.922 = 5,3%	291/7.922 = 3,7%	< 0,01
Risiko for pulmonal komplikation	597/7.922 = 7,5%	508/7.922 = 6,4%	< 0,01
Risiko for thrombo-embolisk komplikation	379/7.922 = 4,8%	259/7.922 = 3,2%	< 0,01
Risiko for sår-komplikation	540/7.922 = 6,8%	534/7.922 = 6,7%	> 0,05

denfor 90 døgn gav kurver, som ikke afveg signifikant fra idealet. Forudsigelse af postoperative komplikationer gav i samtlige tilfælde (incl. sårkomplikationer) signifikante afvigelser fra idealet.

Konklusionen af denne vurdering er da, at

- risiko for død indenfor 30 og indenfor 90 døgn postoperativt kan forudsiges med høj præcision. Forudsigelserne er bedst efter tabel 17.
- risiko for død indenfor 14 og indenfor 180 døgn postoperativt kan forudsiges med nogen præcision. Forudsigelserne er bedst efter tabel 17; men de afviger dog statistisk signifikant fra de observerede dødeligheder. Præcisionen er lidt bedre for sidstnævnte end for førstnævnte dødelighed.
- risiko for postoperative komplikationer kan ikke forudsiges efter noget her anført formelsystem med en præcision, som er klinisk acceptabel. Alle forudsigelser afviger statistisk signifikant fra den observerede komplikationsfrekvens.

5. ANALYSENS VÆRDI VURDERET PÅ KONTROLMATERIALE 1

"Since one is always dealing with samples selected in respect to time, place and person, formulas purporting to predict biological characteristics require validation among many groups beside those on whom they were based." (Damon 1965). Samme krav er opkastet af Truett et al. samt af Armitage et al., som imidlertid samtidig gør opmærksom på det beklagelige i, at der ikke findes nogen statistisk metodologi, som mere generelt muliggør fastlæggelse af

sikkerhedsgrænser for forudsigelsernes fremtidige værdi alene ud fra de originale data. Analysens værdi ved denne undersøgelse er derfor blevet vurderet på 3 kontrolmaterialer, dvs. grupper af patienter, som ikke er anvendt til konstruktion af formelsystemerne.

Fra afslutningen af opgørelsesperioden 31. december 1966 til afslutningen af databehandlingen 1. november 1968 blev der på nogle af de implicerede afdelinger opereret 1.071 patienter fyldt 70 år. Disse patienter blev vurderet prospektivt før operation, i sjældne tilfælde dog umiddelbart efter, og de er alle fulgt i mindst 6 måneder eller til død forinden. Af hensyn til den præoperative udregning af risiko hidrører næsten alle patienterne fra de kirurgiske afdelinger A og K, Odense amts og bys sygehus, hvor jeg da var ansat.

Med hensyn til alders- og kønsfordeling, kirurgiske sygdomme, komplicerende lidelser, operationer, komplikationer og dødelighed viste denne gruppe god overensstemmelse med det originale materiale.

For hver af disse patienter beregnedes den forventede risiko efter hvert af de i kapitel 5 anførte formelsystemer og til alle 8 afhængigt variable. Udregningerne blev ikke udført på computer, fordi jeg ønskede bekræftelse på, at formelsystemerne var simple og hurtige nok til anvendelse i det daglige arbejde. Resultaterne fremgår af tabel 43. Forudsigelserne var overraskende gode, idet kun forudsigelse af risiko for død indenfor 180 døgn postoperativt ved hjælp af tabellerne 19 og 21 samt 23-37 incl. gav forudsagte dødeligheder, som afveg statistisk signifikant fra de observerede på et 5%'s signifikansniveau. Ingen forudsigelse afveg på et 1%'s niveau. Som tilfældet var med vurdering af analysens værdi på hele materialet opnåedes de mest præcise forudsigelser med tabel 17 til afhængigt variabel nr. 2 og 3 (død indenfor 30 og 90 døgn postoperativt). Denne gode overensstemmelse fremgår også af figur 17 og tabel 44. For begge kurver gælder, at en χ^2 test på "goodness of fit" var ude af stand til at påvise nogen signifikant afvigelse mellem beregnet og observeret dødelighed. Med den givne materialestørrelse må risiko for en type 2 fejl på denne konklusion være meget lav for en rimelig klinisk signifikans.

Som ventet var forudsigelserne af postoperative komplikationer langt mindre præcise vurderet på kontrolmateriale 1. Alene forudsigelser af sårinfektioner ved hjælp af tabel 18 viste ingen statistisk signifikant afvigelse mellem observeret og beregnet risiko. Alle andre forudsigelser frembød stærkt signifikante afvigelser ($P < 0,01$).

Den opnåede præcision i forudsigelserne er for så vidt overraskende, idet der er tale om extrapolation. Således ligger kontrolmateriale 1 udenfor det originale materiale med hensyn til tid. De senere omtalte kontrolmaterialer 2 og 3 afviger med hensyn til henholdsvis tid-sted og tid-alder. Yderligere

Tabel 43. Observeret og beregnet dødelighed i kontrolmateriale 1

Afhængigt variabel	Observeret dødelighed	Dødelighed beregnet efter tabel 17	Dødelighed beregnet efter tabel 19 og 21	Dødelighed beregnet efter tabellerne 23-37 incl.
død 0-14 døgn	68/1.071 = 6,3%	80/1.071 = 7,4% ⁰	79/1.071 = 7,4% ⁰	84/1.071 = 7,8% ⁰
død 0-30 døgn	105/1.071 = 9,8%	99/1.071 = 9,2% ⁰	94/1.071 = 8,8% ⁰	93/1.071 = 8,7% ⁰
død 0-90 døgn	152/1.071 = 14,2%	148/1.071 = 13,8% ⁰	147/1.071 = 13,7% ⁰	155/1.071 = 14,5% ⁰
død 0-180 døgn	192/1.071 = 17,9%	174/1.071 = 16,2% ⁰	168/1.071 = 15,7% ⁺	165/1.071 = 15,4% ⁺

⁰ angiver, at $P > 0,05$ ved χ^2 test med 1 df.

⁺ - , - $0,05 > P > 0,01$ ved χ^2 test med 1 df.

Tabel 44. Observeret og beregnet dødelighed i kontrolmateriale 1

Beregnet på alle 1.071 patienter efter tabel 17.

Beregnet risiko i procent	Observeret risiko for død indenfor 0-30 døgn postoperat.	Observeret risiko for død indenfor 0-90 døgn postoperativt
-9,9- 0,0%	2/453 = 0,4%	5/315 = 1,6%
0,0- 9,9%	11/255 = 4,3%	12/336 = 3,6%
+10,0-19,9%	22/178 = 12,4%	18/130 = 13,8%
+20,0-29,9%	26/105 = 24,8%	33/127 = 26,0%
+30,0-39,9%	24/ 51 = 47,1%	17/ 51 = 33,3%
+40,0-49,9%	6/ 14 = 42,9%	20/ 37 = 52,6%
+50,0-59,9%	7/ 8 = 87,5%	11/ 20 = 55,0%
+60,0-69,9%	5/ 5 = 100,0%	9/ 20 = 45,0%
+70,0-79,9%	2/ 2 = 100,0%	9/ 13 = 69,2%
+80,0-89,9%		11/ 13 = 84,6%
+90,0-99,9%		5/ 7 = 71,4%
100,0-		2/ 3 = 66,7%

måtte man forvente en større "shrinkage of the multiple correlation coefficient" (Lachenbruch 1968, Lord & Novick 1968). Man ved nemlig, at når en regressionsanalyse anvendes til forudsigelser på andre materialer, vil korrelationen mellem forudsagte og observerede værdier sædvanligvis blive mindre end den originale multiple korrelationskoefficient.

Det er nødvendigt at vurdere analysens værdi på kontrolmaterialer, men balancen mellem hvor stor en del af de tilgængelige patienter, man skal anvende til konstruktion af regressionsligninger, og hvor mange man skal bruge som kontrolmateriale er delikat og vanskelig at bestemme. Jo flere man bruger til formlerne, jo mere præcise bliver de; men jo mindre præcis bliver vurderingen af deres værdi i kontrolmaterialet. Og omvendt. I denne undersøgelse kom jeg uden om problemet ved at benytte samtlige patienter i analysen. Den tog så lang tid at gennemføre, at jeg i mellemtiden kunne samle et brugbart kontrolmateriale af rimelig størrelse sammen.

6. ANALYSENS VÆRDI VURDERET PÅ KONTROLMATERIALE 2

Da resultaterne opnået ved kirurgisk behandling af dette materiales 7.922 gamle mennesker ikke blot afhænger af sygdommene og patienternes øvrige

karakteristika, men også i høj grad af de implicerede afdelingers og lægers indikationer, metoder og kunnen, må det være nødvendigt at vurdere analysens værdi på materialer fra andre afdelinger. Hertil blev benyttet 500 konsekutive gamle mennesker opereret på kirurgisk afdeling F, Bispebjerg hospital i tiden indtil 1. oktober 1969. Det fremgår af tabel 45, at der var god overensstemmelse mellem observeret og beregnet dødelighed. I intet tilfælde fandtes nogen statistisk signifikant forskel ved en χ^2 test ($P > 0,05$). Numerisk var overensstemmelsen dog mindre god end for kontrolmateriale 1's vedkommende, således at man må regne med en noget større risiko for fejl af type 2 ved denne konklusion. Overensstemmelsen er dog så god, at den må være klinisk anvendelig.

7. ANALYSENS VÆRDI VURDERET PÅ KONTROLMATERIALE 3

Patientens alder var ved de fleste kørsler en signifikant forklarende variabel; men for patienter på 70 år uden komplicerende lidelser var den beregnede risiko negativ uanset hvilket sæt tabeller, man anvendte. Det var derfor en nærliggende tanke, at tabellerne også ville være anvendelige på yngre patienter. Til belysning af dette spørgsmål blev tabel 17 anvendt retrospektivt til beregning af dødelighed hos 2.500 konsekutive patienter i alder 40-69 år opereret på de kirurgiske afdelinger A og K, Odense amts og bys sygehus op til 1. september 1968. Også i dette tilfælde var der god overensstemmelse mellem observeret og beregnet dødelighed (Andersen 1971). Indenfor de første 14 døgn postoperativt døde således 98 = 3,9% mod en beregnet dødelighed på 3,0% (76 patienter). Denne forskel er ikke statistisk signifikant ($P > 0,05$). Indenfor de første 30 døgn postoperativt døde 4,7% mod beregnet dødelighed på 3,8%. Ej heller denne forskel er statistisk signifikant, og med 2.500 patienter må risiko for type 2 fejl være lav.

Tabel 45. Observeret og beregnet risiko for død i kontrolmateriale 2

Beregnet for 500 patienter efter tabel 17.

Afhængigt variabel	Observeret dødelighed	Beregnet dødelighed
død 0-14 døgn	40/500 = 8,0%	48/500 = 9,6%
- 0-30 -	48/500 = 9,6%	57/500 = 11,4%
- 0-90 -	69/500 = 13,8%	62/500 = 12,4%
- 0-180 -	103/500 = 20,6%	90/500 = 18,0%

8. ANALYSENS VÆRDI VURDERET RENT KLINISK

Selv om det med denne undersøgelse er muligt at forudsige postoperative dødsfald så præcist, at der kun sjældent er statistisk signifikante afvigelser mellem det beregnede og det observerede i selv relativt store materialer, mangler man stadig et mål for, om analyserne er klinisk anvendelige. Det ville have været besværligt, men ikke umuligt at gennemføre en sammenligning mellem klinisk og aktuarisk forudsigelse af operativ risiko. Man skulle blot for et stort materiale sammenligne en erfaren klinikers præoperative forudsigelser om risiko for død postoperativt med forudsigelser ud fra denne analyse. Jeg har afstået fra denne definitive evaluering, fordi udfaldet efter foranstående klart ville være faldet ud til gunst for den aktuariske forudsigelse, og fordi det for klinikerne var blevet meget tidsrøvende.

9. ANALYSENS ANVENDELSESOMRÅDER

Resultaterne fra denne analyse skulle have en række forskellige anvendelsesområder:

a. Tabellerne kan bruges til præoperativ beregning af risiko for den enkelte patient. Det er den umiddelbart indlysende anvendelse. Man har til tider valget mellem operativ behandling og ikke-operativ behandling; men i alle tilfælde altid valget mellem at operere og at undlade operation. Tager man kun hensyn til dødeligheden, må man vælge den udvej, som tilbyder lavest risiko herfor. I praksis vil det dog kun sjældent være muligt. For det første er forudsigelserne ikke præcise nok. Således forekom der 160 dødsfald i materialet blandt patienter med beregnet risiko under 10%.¹ For det andet har man kun sjældent mulighed for forudsigelse af forløbet ved ikke-operativ behandling ("the natural history"), og vore muligheder for nogensinde at fremskaffe disse oplysninger er af bl. a. etiske grunde yderst små. For det tredje kan man ikke udelukkende tage hensyn til dødelighed. Patientens symptomer, befindende og menneskeligt-sociale validitet, behandlingsmulighederne og deres pris etc. bør også indgå i indikationsstillingen. I "decision theory" findes det statistiske instrument til en sådan vurdering, men de adækvate kliniske data savnes endnu.

Det vil næppe nogensinde blive muligt at udpege netop den patient, som vil dø postoperativt, næppe heller at give fuld garanti for overlevelse. Hertil er antallet af formodet relevante variable for stort, specielt under hensyntagen til mulighederne for diagnostisk-terapeutiske fejl. Dette formelsystem er i alle tilfælde uegnet, da det muliggør forudsigelse af næsten enhver risi-

kokonstellation mellem 0% og 100%. Det perfekte system vil forudsige risiko = 0% hos alle, der overlever, og risiko = 100% hos alle, der dør.

b. Tabellerne kan bruges til præoperativ beregning af risiko i bestemte patientkategorier. Man tilbyder en patient operation, blandt andet fordi man ved, at hans overlevelseschancer er bedre end efter ikke-operativ behandling. Men man ved ikke, om netop denne patient vil overleve eller ej. Forudsigelsen betyder således i virkeligheden, at med en gruppe nogenlunde ens patienter vil vi "vinde" i det lange løb. Det er dog også her et væsentligt problem, at risiko ved alternative behandlinger sjældent kan vurderes, med mindre de da er meget nær enten 0% eller 100%.

c. Tabellerne kan bruges til vurdering af de enkelte komplicerende sygdommes betydning for operativ risiko, dog med det forbehold, at analysen kun kan påvise association mellem faktor og risiko, ikke kausalitet.

d. Tabellerne kan på tilsvarende måde og med samme forbehold anvendes til at frifinde faktorer, man tidligere har fundet betydningsfulde.

e. Tabellerne kan få betydning i indikationsstillingen, idet sammenligning mellem risiko ved elektiv operation for ukomplicerede sygdomme og risiko ved akut operation for komplikation, under hensyntagen til komplikationsfrekvens, kan tjene til fastlæggelse af rimeligheden i "profylaktisk" behandling af f.eks. hernier eller galdesten.

f. Beregning af risiko for postoperative komplikationer kan få direkte terapeutiske konsekvenser, således anvendelse af systematisk, profylaktisk antikoagulationsbehandling til alle med en beregnet risiko for thrombo-emboliske komplikationer over f.eks. 10%. Blandt dette materiales patienter skulle behandling da være givet til 376 patienter, hvoraf 62 (16,5%) fik diagnosticeret thrombose eller emboli. Men blandt de 7.546 ubehandlede ville være forekommet 198 (2,6%) thrombo-emboliske komplikationer. Under hensyntagen til behandlingens risici, besvær og kontraindikationer vil næppe alle finde det umagen værd.

g. Tabellerne kan bruges til standardisering af patientfaktoren og således på en måde erstatte kontrollerede kliniske forsøg, hvor disse ikke er mulige. Næsten alle patienter i dette materiale med fractura colli femoris fik foretaget osteosyntese. Vil man undersøge, om en høj postoperativ letalitet hos en gruppe nye patienter behandlet på anden måde skyldes, at behandlingen er mere risikabel, eller at der er tale om en gruppe "high risk cases", kan man ved hjælp af formlerne beregne den dødelighed, de ville have haft ved konventionel behandling. Sammenligning mellem dødelighederne vil afsløre, om der er forskel mellem behandlingerne, idet patientfaktorerne så at sige er eliminerede. Det vil være af værdi ved sjældne operationer samt på områ-

der, hvor teknikken hurtigt ændres (transplantationskirurgi, hjertekirurgi etc.).

h. Tabellerne kan også være en hjælp i kontrollerede kliniske undersøgelser, idet man i stedet for "matching" efter konventionelle kriterier som alder, køn og sværhedsgrad kan parre patienter med samme beregnede risiko. Disse tabeller kan dog kun anvendes til sammenligning mellem operationsmetoder, og kun hvor dødelighed er det relevante kriterium for effekt.

KAPITEL 8

Fremtidsperspektiver

1. INDLEDNING

Ethvert postoperativt dødsfald repræsenterer et kirurgisk fejlskøn. Havde man vidst, at patienten ville dø hurtigt postoperativt, skulle han næppe have været opereret. Dødsfaldet ville måske ikke være indtrådt under ikke-operativ behandling, og under alle omstændigheder kunne personale, tid og penge måske have været anvendt mere fordelagtigt andetsteds. Alene af denne grund er det tvingende nødvendigt, at forskningen omkring problemkomplekset operativ risiko fortsætter, indtil det er muligt præoperativt at identificere de patienter, som vil dø postoperativt.

I så henseende har indeværende undersøgelse kun været en begrænset succes. Det er endnu ikke muligt at forudsige alle postoperative dødsfald eller komplikationer. Tabellerne tillader dog en forudsigelse, som er væsentlig bedre end de hidtidige forudsigelser på basis af gennemsnitlig dødelighed og komplikationsfrekvens.

2. ÅRSAGERNE TIL ANALYSENS BEGRÆNSEDE SUCCES

Der er flere mulige forklaringer på, at analysen kun i en vis udstrækning har muliggjort præoperativ beregning af operativ risiko:

a. Arbejdshypotesen var, at operativ risiko er resultanten af et stort antal faktorer ved patient, sygdom og behandling; den kan være forkert. Den er ganske vist universelt accepteret og velfunderet; men den er aldrig blevet bevist. Risiko kunne således være et helt tilfældigt fænomen eller forårsaget udelukkende af tekniske og diagnostiske fejl. Adskillige undersøgelser har som tidligere anført vist, at fejl spiller en betydningsfuld rolle, van Geertruyden (1965) anfører endog efter ekstensive litteraturstudier, at op mod halvdelen af alle dødsfald i abdominalkirurgi skyldes operationen. Det er dog næppe den fulde og rigtige forklaring.

- b. Flere af den multiple regression's analyses forudsætninger er ikke opfyldt i materialet. Således har anvendelse af "dummy variables" gjort kravet om homoscedasticitet uholdbart. Der foreligger formentlig autokorrelation, og der er fejl i de variable. Muligvis er også forudsætningerne om linearitet og additivitet forkerte.
- c. En del information er tabt, fordi kontinuerte fænomener er beskrevet ved hjælp af binære variable.
- d. Den retrospektive opgørelse betyder, at de anvendte diagnostiske kriterier hverken er højt sensitive eller specifikke for de sygelige tilstande, de skulle beskrive.
- e. Relevante variable er udeladt af analysen, således sygdomsvarighed, præoperativ immobilisation, akutte, komplicerende lidelser, spise-, ryge- og drikkevaner, medicinindtagelse, sociale og økonomiske kår etc. Og der findes formentlig relevante variable, man slet ikke kender endnu.
- f. Analysen indeholder hverken per- eller postoperative forhold, selv om de må være bestemmende for i det mindste en del af dødsfaldene og komplikationerne.
- g. Analysen indeholder ingen "dynamiske" variable, som viser, hvorledes patienten reagerer på præoperativ behandling.
- h. De analyserede variable er måske mindre valide udtryk for de forhold, som i virkeligheden forårsager postoperative dødsfald og komplikationer.
- i. Materialet er næppe stort nok, når man skal tage hensyn til de mange forskellige operationstyper. De indgår ganske vist ikke i det bedste formelsystem; men behøver ikke af den grund være uden betydning. Måske er bestemte risikofaktorer korrelerede til bestemte typer, således at den trinvis analyseprocedure ikke har kunnet identificere begge par uafhængigt.
- j. De specielle grunde til, at forudsigelser af postoperative komplikationer er særligt upræcise er omtalt nærmere i kapitel 5.

Sandsynligvis er der endnu flere forklaringer; men man vil næppe finde nogen enkelt, som er udtømmende. Alle de anførte forhold må formodes at spille en rolle. Det kan da være en trøst, at næsten alle andre undersøgelser med multipel regressionsanalyse eller diskriminantanalyse på kliniske materialer har vist lige så lave korrelationskoefficienter (cfr. f. eks. Radhankrishna, Breneman, Weiner et al., Greenberg & Wells, Gehan, Nordlund, Lidwell, Mustacallio, Beebe et al., Walker & Duncan, Yarnall samt Brooks et al.). Det er nødvendigt at skaffe mere præcise forudsigelser.

Den eksperimentelle vej er fristende, blandt andet fordi der i variansanalyse med "factorial design" findes egnede statistiske modeller af stor præ-

cision og klarhed. Den kan blot ikke anvendes. Man ved, at f.eks. coronarsclerose er associeret med en forøget risiko; men man kan ikke af hverken praktiske eller etiske grunde påføre en gruppe patienter coronarsclerose, ej heller eliminere den. Vi er henvist til de eksperimenter, naturen foretager for os. Men den umiddelbart indlysende og fristende analyse heraf, hvorved en gruppe patienter med coronarsclerose sammenlignes med en gruppe lignende patienter uden, er heller ikke fejlfri. Da coronarsclerose er associeret med en række andre sygdomme som cerebral og renal arteriosclerose, hypertension, adipositas, høj alder, hyperlipæmi etc. ville alle disse forhold også forekomme sjældnere i kontrolgruppen. Finder man lavest risiko her, ved man da ikke, hvad det skyldes. Hvilket dog ikke forhindrer, at coronarsclerose er anvendelig "for predictive purposes". Hertil kommer imidlertid vanskeligheder betinget af antallet af formodede risikofaktorer. Analyse af blot 20 binære variable kræver opdeling i mere end 1 million celler og dermed patientmaterialer på op mod 100 millioner.

For øjeblikket synes der ikke at være nogen anden udvej end analyse af de variable ved hjælp af statistiske og ikke eksperimentelle manipulationer. Det er forsøgt i indeværende undersøgelse, og da den kun har været en begrænset succes, må den primære opgave være at forbedre den. Rent teoretisk er det muligt gennem forbedring af materiale og gennem forbedring af statistisk metode.

3. MATERIALETS SVAGHEDER

Som præciseret er dette materiale behæftet med en række svagheder, og det er sandsynligt, at et bedre materiale vil give bedre forudsigelser. Det ideale materiale skal opgøres prospektivt, således at alle tvivlstilfælde kan rubriceres korrekt. De nødvendige undersøgelser skal foreligge hos alle patienter og helst flere gange. Analysen skal bygge på helt homogene patient-, sygdoms- og operationskategorier og omfatte alle aldersklasser. Og materialet skal være meget større. Kravene er dog lettere at opstille end at opfylde, da man meget let kommer i konflikt med kravet om tidens og stedets enhed. Enten må materialet indsamles over en meget lang periode, eller også må det fremskaffes gennem en "multicenter trial".

Analysens værdi kunne også forøges ved indførelse af flere uafhængigt variable og ved at behandle så mange som muligt som kontinuerede og dynamiske beskrivelser. Indførelse af variable for per- og postoperative forhold ville muliggøre en bedre forklaring på, hvorfor patienterne dør; men de ville ikke forøge præcisionen af præoperative forudsigelser af risiko.

4. FORBEDRING AF DEN STATISTISKE ANALYSE

Sterling & Pollack har i 1966 præciseret, at de hidtidige statistiske multivariat-analyser har været ude af stand til at løse lægevidenskabens multivariate problemkomplekser. Den væsentligste grund hertil må være, at de fleste er udviklede før elektroniske dataanlæg. Således stammer Bayes' theorem fra midten af det 18. århundrede og regressionsanalyse fra slutningen af det 19., medens diskriminantanalysen er fra 1932. Det første elektroniske dataanlæg (ENIAC) blev udviklet på University of Pennsylvania i perioden 1944-1946. Forud for dataanlæggene kunne multivariate modeller kun behandles matematisk, hvis man gjorde meget rigoristiske forudsætninger om materialernes natur. Da normalfordelingen er den bedst kendte, studerede, tabellerede og anvendelige af alle statistiske fordelinger, blev modellerne nemmest at anvende, hvis man krævede (forudsatte), at materialerne var multivariat normalfordelte. I biologien hører den multivariate normalfordeling til i samme klasse som Loch Ness søslangen: ofte omtalt, sjældent mødt. "- for coping with the analysis of biological systems and that to deal effectively with such systems, which are generally orders of magnitude more complex than man-made systems, we need a radically different kind of mathematics of fuzzy or cloudy quantities which are not describable in terms of probability distributions." (Zadeh 1962). Beklageligvis er det sjældent om overhovedet nogensinde muligt at sige, hvor store fejl man begår, når f. eks. multipel regressionsanalyse anvendes på materialer med heteroscedasticitet, autokorrelation eller multikollinearitet, og det vil ofte være vanskeligt at bevise, at forudsætningerne er opfyldt i rimeligt omfang, eller at analysen er tilstrækkelig robust over for de givne brud på forudsætninger. De fejl, man begår, vil oftest være af ukendt art, retning, størrelse og omfang. Ofte vil de formentlig være uden praktisk betydning; men de kan gøre resultaterne af analysen intetsigende.

Problemerne omkring anvendelse af de forhåndenværende statistiske multivariate modeller på lægevidenskabelige data skyldes ikke primært beregningsmæssige vanskeligheder. Det er derfor ikke overraskende, at indførelse af dataanlæg kun i meget ringe grad og udstrækning har kunne klare disse problemer. Der kan imidlertid ikke være tvivl om, at dataanlæggenes evne til opbevaring af og manipulation med store datamængder vil få betydning for den kliniske forskning. Blot behøver man statistisk-matematiske modeller, som er klinisk rigtige og antagelige.

En mulighed er den af Sterling & Pollack (1965) foreslåede "Robot Data Screening". Ideen bag dette computer-program er simulation af den logiske forsker, som gennemgår data, opkaster hypoteser, forkaster nogle og accepterer andre variable, forkaster disse hypoteser og opkaster nye. Pro-

grammet anvender kriteriet "maximum predictability" til identifikation af netop de variable, som har størst interesse for forskeren. En variabel er af betydning, hvis og når den muliggør en forbedret forudsigelse af en anden variabel.

En analog, men langt mere lovende fremgangsmåde blev foreslået af Morgan i 1958 og udviklet af Sonquist & Morgan i 1964. Forfatterne anfører selv som introduktion: "Given the large amount of data, the essence of research is to put some restrictions on the process in order to make it manageable. The more theoretical or statistical assumptions one is willing to impose on the data, the more the complexity of the analysis can be reduced. But the restrictions imposed in advance through the use of most conventional multivariate techniques cannot be tested. It appears to us to be desirable not to impose advance assumptions of linearity, absence of interaction and normality, yet to be able to consider the simultaneous effects of thirty or forty variables." (Sonquist & Morgan 1964). De foreslår derfor en fremgangsmåde, som er helt anderledes. Computer-programmet hertil kaldes AID ("Automatic Interaction Detector"). Principielt er det en asymmetrisk forgreningsproces baseret på variansanalysens teknik, men uden dennes forudsætninger om normalfordeling og varianshomogenitet. Ved hvert trin i analysen undersøges, hvilken af de uafhængigt variable, der kan dele materialet op i undergrupper, som har den største indbyrdes forskel med hensyn til den afhængigt variable, dvs. hvilken opdeling giver den største reduktion i den residuale, dvs. uforklarede variation og dermed den største forbedring i forudsigelserne. Analysen fortsætter med på hvert trin at indtage en ny uafhængigt variabel, indtil den residuale variation er nedsat under en på forhånd fastlagt, lav grænse.

I modsætning til konventionel multipel regressionsanalyse forudsætter dette program således ikke normalitet, linearitet og fravær af samspil. Noget patentløsning er det dog ikke, idet antallet af analyserede uafhængigt variable begrænses af de opnåelige materialestørrelser; men den udnytter materialets informationer effektivt, fordi den arbejder trinvist. Først identificeres den mest betydningsfulde uafhængigt variable, dernæst den næstvigtigste etc. indtil ingen variabel er i stand til at forklare signifikante mængder af variansen. Det er sandsynligt, at en kombination af multipel regressionsanalyse og AID kunne have forbedret denne undersøgelse. AID kunne således være anvendt til påvisning af samspil. Programmet kan køres på IBM 7090, men er skrevet i MAD og UMAP. Rent praktiske vanskeligheder har derfor forhindret mig i at bruge det.

Belson har i 1959 foreslået en analog fremgangsmåde. Det er også en "sequential, nonsymmetrical division of the sample". Denne såkaldte "biological classification" synes dog ikke at byde på fordele frem for AID.

Press, Rogers & Shure (1969) har med programmet IDEA ("Inductive Data Exploration and Analysis") skabt en model, der er analog med AID, muligvis bedre.

Walker & Duncan har i 1967 foreslået en "recursive logistic" model til forudsigelse af risiko. Den har formelen:

$$R = (1 + e^{-X})^{-1}$$

hvor R er risiko og X'erne en optimalt afvejet lineær funktion af de uafhængigt variable, dvs. faktisk en lineær diskriminantanalyse beregnet med "recursive least squares". Metoden er velegnet også til binære variable. Risiko vil i denne logit transformation forløbe som en symmetrisk S-formet ("sigmoid") kurve og således være nær 0 over venstre del af kurven, nær 100% over højre del og voksende fra 0 til 100% over den mellemste del. Det forekommer biologisk set at være en rimelig tanke med hensyn til operativ risiko. Metoden kræver imidlertid, at observationerne hidrører fra en multivariat normalfordelt population med linearitet, forudsætninger den har fælles med multipel regressionsanalyse. Den har ikke løst problemet omkring udvælgelse af de relevante uafhængigt variable blandt mange mulige, hvilket for multipel regressionsanalyses vedkommende er gjort, omend ikke perfekt, med den trinvis analyseprocedure. Metoden frembyder således alt i alt næppe nogen fordel. Den blev anvendt af Walker & Duncan på data fra Framingham projektet i et forsøg på forudsigelse af risiko for udvikling af coronar hjertesygdom ud fra 9 uafhængigt variable. Forfatterne fik angiveligt værdifulde oplysninger om de variables betydning; men korrelationskoefficienterne var små, og resultaterne er ikke testet på kontrolmateriale.

Bayes' theorem, som hidtil især har været anvendt indenfor diagnostik, skulle kunne anvendes til studier over prognose. Mig bekendt er det kun gjort én gang, nemlig i Yarnall's undersøgelse over prognosen ved reumatisk hjertelidelse. Diskriminantanalyse gav bedre forudsigelser. Theoremet kombinerer sandsynligheden for forekomst af visse risikofaktorer med den betingede sandsynlighed for forekomst af disse faktorer hos patienter, der dør. Man har da sandsynligheden for død hos en patient med en given konstellation af risikofaktorer. Det er en forudsætning, at de analyserede faktorer er gensidigt exclusive og exhaustive, hvilket klinisk set er ganske urealistisk. Såvel Yarnall som Vanderplas (1967) har imidlertid foreslået, at man forud anvendte en analyse af materialet ved hjælp af Boolean algebra ("Boolean Pattern Analysis") (Goodstein 1963, Feinstein 1966, Feinstein & Koss 1966), og herefter benyttede ikke enkelte risikofaktorer, men særligt hyppigt forekommende konstellationer heraf. Disse skulle dog være gensidigt exclusive og exhaustive; men kunne vælges således. Metoden ser lovende ud på papiret; men noget program til den findes endnu ikke.

Diskriminantanalysen er en anden statistisk model, som skulle være vel-

egnet til analyse af operativ risiko. Den vil dog kun kunne afgøre, om en given patient snarere hører hjemme blandt dem, der skal dø, end blandt dem, der skal overleve. Metoden er ingen gevinst overfor den multiple regressionsanalyse, da de har alle kritiske og fundamentale forudsætninger fælles. Såvel Truett et al. som Armitage et al. har imidlertid anvendt en multipel diskriminantanalyse, hvori risiko udregnes med en "multiple logistic function", hvilket skulle gøre forudsætningerne om multivariat normalitet overflødige. Kontrolmaterialerne synes at bekræfte dette.

Endelig er der den udvej, at man til netop det specielle problem, man arbejder med, konstruerer en ny og specifik statistisk model. Det er således gjort af Rasch (1966) med en model, som også har vist sig anvendelig på andre områder. For mig har det dog ikke været noget realistisk alternativ. De værdifulde statistiske metoder, som blev udviklede under "The National Halothane Study" var en følge af, at der i undersøgelsen deltog adskillige højt kvalificerede statistikere med stor biologisk indsigt (Bunker, Forrest, Mosteller & Vandam, 1969).

De væsentligste problemer omkring anvendelse af multipel regressionsanalyse på kliniske materialer hænger sammen med forudsætningerne om, at residual u skal være normalfordelt og homoscedastisk uden kovarians. Denne forudsætning blev primært indført for at forklare og dermed muliggøre matematisk beskrivelse af observationernes flimren omkring linien. Det er således ikke en forudsætning, som er nødvendig for regression som sådan; men en forudsætning som er nødvendig for den matematiske bearbejdelse. Hvis materialet ikke er normalfordelt, kommer der fejl i analysen, når den udføres på vanlig vis. De væsentligste konsekvenser vedrører signifikantestning. Regressions- og korrelationskoefficienter testes med enten t- eller F-test. Finder man da, at en given koefficient er signifikant forskellig fra 0, tages det til indtægt for, at der faktisk er en korrelation i virkeligheden, dog med en på forhånd afgrænset risiko for fejl af type 1. Men det er en oversimplifikation. Disse tests forudsætter nemlig, at materialet er tilfældigt udvalgt af populationen, samt at det er homoscedastisk og normalfordelt. Den rigtige konklusion er da, at såfremt materialet er normalfordelt og homoscedastisk, vil tilfældighederne have så og så stor chance for at give en koefficient af mindst den fundne størrelse, hvor der ikke er nogen i virkeligheden. Kan man ikke garantere disse 2 forudsætninger, kan man faktisk ikke drage nogen konklusion overhovedet.

Kliniske materialer er næppe nogensinde tilfældigt udvalgte på populationen. Om den heraf følgende "bias" får betydning for konklusionerne, må i hvert enkelt tilfælde afgøres rent klinisk. Der findes statistiske metoder til at afgøre, om kravet om normalitet og varianshomogenitet er opfyldt; men groft sagt kan de på små materialer kun påvise flagrante afvigelser,

medens de på store næsten altid vil påvise selv ubetydelige afvigelser. Og lykkes det at vise, at afvigelserne ikke er statistisk signifikante, skal man faktisk ækvivalere konklusionen: ingen statistisk signifikant forskel med konklusionen: ingen forskel overhovedet. Hvad statistikere ellers advarer stærkt imod.

Der er for indeværende 2 principielt forskellige måder, hvorpå dette problem kan løses. Den mest radikale består i, at man på grundlag af en klinisk set rimelig nul-hypotese selv konstruerer de nødvendige signifikanstests til netop dette specielle problem og materiale. Det kan gøres ved hjælp af de såkaldte Monte Carlo metoder (Hammersley & Handscomb 1960) og et data-anlæg, som er programmeret til udskrivning af store mængder af tilfældige tal ("random numbers generation") (O'Brien 1965). Metoderne er dog endnu langt fra at være anvendelige til så komplekse problemstillinger som operativ risiko, og det kan blive svært at formulere gode hypoteser.

Den anden løsning består i anvendelse af de såkaldte non-parametriske eller "distribution-free" metoder. Det er analysemodeller, som ikke stiller særlige forudsætninger om, at den hypotetiske population skal følge en bestemt matematisk fordelingskurve som f.eks. normalfordelingen. De er udelukkende baserede på materialernes informationer (Siegel 1956, Walsh 1962, Noether 1967, Bradley 1968). Prisen er, at disse metoder vil være noget, omend sjældent meget mindre præcise end de parametriske metoder, hvis disses forudsætninger er opfyldt.

Der findes non-parametrisk korrelation, således "the contingency coefficient C", Kendall's "coefficient of concordance W" og Spearman's rho (ρ). Bedst egnet er dog formentlig Kendall's tau (τ) (Kendall 1955), idet den også indebærer multiple og partielle korrelationskoefficienter (Moran 1951). Desværre er metoderne endnu ikke udviklede til en sådan grad af perfektion, at de er brugbare alternativer til multipel parametriske regressionsanalyse på store materialer og med mange uafhængigt variable (Schaeffer & Levitt 1956, Puri & Sen 1970). Hvortil kommer, at der ikke for indeværende synes at foreligge non-parametriske regressionsmodeller. De burde dog kunne udvikles, blot må man anvende median i stedet for middeltal og "interpercentile range" i stedet for spredning. Det vil kræve en vis omstilling af tilvante tankebaner; men det vil næppe være noget tab hverken med hensyn til beregninger eller forståelse.

Det umiddelbart tiltalende ved den non-parametriske statistik fra en klinikers synspunkt er, at man helt undgår de fejlmuligheder, som betinges af, at materialet måske ikke opfylder metodens forudsætninger. Den fejl, der sker herved, kan være ubetydelig; men som det er vist for bl.a. t-testens vedkommende kan den også være af et omfang, som gør hele proceduren meningsløs (Neyman 1942). Og man vil sjældent i den konkrete situation

vide, om det er sket eller ej. Da normalfordelingen formentlig er yderst sjælden i biologien, vil man i det lange løb opnå størst præcision ved systematisk anvendelse af non-parametrisk statistik.

Der findes også non-parametrisk diskriminantanalyse (Miller 1969). Den kan blandt andet baseres på Mann-Whitney-Wilcoxon testene, t-testens non-parametriske alternativer (Herold 1969). Bross har med "ridit" analysen fra 1958 skabt en anden non-parametrisk metode, som ganske vist hidtil har vundet ringe udbredelse (Kantor & Winkelstein 1969); men som umiddelbart forekommer anvendelig ved analyse af operativ risiko. Den udtrykker nemlig risiko for nogenlunde ens kategorier af patienter i forhold til en standardgruppe. Ensartede og hyppige risikokonstellationer kunne muligvis identificeres med Boolean algebra.

5. AFSLUTNING

Uanset hvor præcist man en gang vil kunne forudsige en given patients risiko for postoperative komplikationer eller død, må man dog gøre sig klart, at hermed er kun en mindre del af problemerne omkring rational kirurgisk indikationsstilling løst. Beslutningen om, hvorvidt operation skal tilbydes eller ej afhænger også af den kirurgiske sygdoms spontane forløb, af mulighederne for ikke-operativ behandling, af risiko for ulemper, vansir eller invaliditet som følge af operationen såvel som af den alternative behandling, af hensynet til patientens befindende, erhvervsevne og sociale integration, af omkostninger ved og adgangsmuligheder til lægehjælp, medicin, hospitalsindlæggelse og pleje etc. I god kirurgisk indikationsstilling afvejes alle fordele og ulemper ved operativ behandling mod alle fordele og ulemper ved ikke-operativ behandling. Det gøres mange gange hver dag på enhver afdeling; men det gøres sædvanligvis på en overvejende intuitiv basis. Mange læger vil fastholde, at dette kliniske skøn også i fremtiden skal være dominerende i beslutningsprocessen, fordi de behandler individuelle patienter, ikke statistiske enheder.

Det er formentlig korrekt, at man i langtovervejende grad vil være henvist til det kliniske skøn i mange år fremover; men dermed være ikke sagt, at vi ikke bør stræbe efter at erstatte dette skøn med videnskabeligt velfunderede informationer behandlet matematisk. Driver man troen på det kliniske skøn og den individualiserede patientbehandling ud i sin yderste, logiske konsekvens, kan man ikke behandle nogen patient på basis af hidtidige erfaringer, fordi han er unik og derfor ikke forudset i erfaringsmaterialet.

Selv patientbehandling ud fra individualisering og klinisk skøn er imidlertid baseret på sandsynlighedsregning. Enhver kirurg vil alt andet lige fore-

trække en operativ behandling med 5% dødelighed indenfor 1 år frem for en alternativ ikke-operativ behandling, som er behæftet med 6%'s dødelighed indenfor samme tidsrum. Hos 100 nogenlunde identiske patienter vil der nemlig være en gevinst på 1 liv reddet. Og dette ræsonnement påvirkes i kun ringe grad af, at de 5, som dør af den operative behandling ikke behøver være identiske med de patienter, som dør af den ikke operative behandling. "On peut meme dire a parler en rigueur, que presque toutes nos connaissances ne sont que probables." (de Laplace 1820).

I den gren af statistikken som betegnes "decision theory" dvs. læren om, hvordan man træffer hensigtsmæssige beslutninger på basis af utilstrækkelig viden findes det matematiske fundament og de statistiske modeller, som formentlig vil blive løsningen på problemerne omkring rationel kirurgisk indikationsstilling (Bross 1953, Chernoff & Moses 1959, Raiffa & Schlaifer 1961, Raiffa 1968, samt Schmitt 1969). Ledley (1965) har gennem en række konstruerede eksempler vist metodernes anvendelse i den kliniske beslutningsproces, således hvordan man mest rationelt vælger den optimale behandling, når diagnosen ikke er kendt. Henschke & Flehinger (1967) anvendte principperne i en undersøgelse, som skulle afgøre værdien af profylaktisk, radikal halsglandeldissektion hos patienter med oral cancer under hensyntagen til såvel tumors størrelse som til behandlingens forventede fordele og ulemper. De anvendte hertil data fra flere forskellige undersøgelser. Resultaterne var derfor næppe af større praktisk anvendelighed; men undersøgelsen demonstrerede klart, at "decision theory" er en klinisk set meget relevant metode. Man kan undre sig over, at den stadig ikke har vundet indpas. En væsentlig del af forklaringen må være, at vi i de fleste situationer savner tilstrækkeligt præcise data om hyppighed af, betydning af og samspil mellem de mange forhold, som indgår i indikationsstillingen. Først når de foreligger, vil metoden kunne få sin berettigede plads i klinik og forskning.

I den udstrækning forskningen om operativ risiko fører til opstilling af klinisk rigtige, statistiske multivariate modeller, vil den øve indflydelse på mange andre grene af lægevidenskaben, hvor der foreligger multivariate problemer af tilsvarende kompleksitet. I flæng kan nævnes perinatal mortalitet, cancerætiologi, udvikling af diabetes, tuberkulose eller arteriosclerose, sygdommes spontane forløb, maligne tumores stadietildeling, diagnostik og differential-diagnostik, vurdering af prognoser, fastlæggelse af behandling etc. Her vil den eksperimentelle vej næppe nogensinde føre helt til målet, og for indeværende er multivariate analyser eneste acceptable alternativ.

Resumé

Kapitel 1

Ved operativ risiko forstås sandsynligheden for død eller komplikation postoperativt. Der opkastes den arbejdshypotese, at udfaldet af enhver operation er determineret af et antal forhold ved patient, sygdom og behandling, således at operativ risiko skulle kunne forudsiges præoperativt. De hidtidige undersøgelser over emnet har imidlertid ikke gjort dette muligt. Da hverken det bivariante, manipulative forsøg eller den kontrollerede, fuldt stratificerede undersøgelse er mulige udveje, er det formålet med denne undersøgelse at belyse, hvor langt man kan komme ad statistisk vej.

Kapitel 2

Gennemgang af den meget righoldige litteratur om operativ risiko med henblik på faktorer ved patient, sygdom og behandling afslører, at operativ risiko hverken kan forklares som noget helt tilfældigt, eller som forklaret ved en enkelt eller nogle få variable. Flere hundrede risikofaktorer skal efter litteraturen kunne spille en rolle; men virkningsmåde, styrke og retning er kun delvis kendt, og vi ved yderst lidt om, hvorledes risikofaktorer kombineres til resultanten død, overlevelse eller komplikation.

Kapitel 3

Til denne undersøgelse beskrives operativ risiko ved 8 afhængigt variable. De 4 beskriver dødsrisiko i en given tid postoperativt, de andre risiko for én af de postoperative komplikationer. Materialet omfatter 7.922 patienter fyldt 70 år som i perioden fra 1/1 1952 til 31/12 1966 er blevet opereret på en eller flere af de kirurgiske afdelinger i Odense amtsrådskreds. Som uafhængigt eller forklarende variable, er valgt indlæggelsesår, patientalder samt i alt 42 binære variable, som angiver tilstedeværelse af sygdom eller sygelig tilstand hos patienten samt særligt komplicerende forhold ved den

kirurgiske lidelse og behandling. Desuden er der angivet 4 undtagelsesvariable.

Materialet er primært opdelt i 16 grupper efter arten af den udførte operation. Disse grupper kan give en yderligere opdeling af materialet ved kombination med en eller flere af de sidste 7 uafhængigt variable.

Kapitel 4

Efter en kortfattet gennemgang af de disponible statistiske multivariate analysemodeller og litteraturen om deres hidtidige anvendelse og værdi indenfor specielt lægevidenskabelig forskning gives en principiel, men ganske elementær gennemgang af den analysemodel, som blev foretrukket til indeværende undersøgelse: trinvis multipel regressionsanalyse. Den blev udført på NEUCC på en IBM 7090-7094 computer efter program BMD 02R. I alt blev gennemført 11 kørsler af materialet eller dele deraf, hvoraf den ene dog var et fejlsøgningsprogram.

Kapitel 5

I dette kapitel fremlægges resultaterne fra de kørsler, som gav anvendelige resultater. Udelukket er kørslerne nr. 1 (der afslørede fejl i hulkort), nr. 2 (fejlsøgningsprogrammet) samt 4 og 5 (der ikke repræsenterede nogen forbedring af analysen).

Generelt var analysen kun en begrænset succes, idet de valgte variable under de givne omstændigheder var i stand til at forklare fra 7,6% til 57,1% af materialets variation omkring den gennemsnitlige dødelighed og fra 1,0% til 54,7% af materialets variation omkring den gennemsnitlige komplikationsfrekvens. I almindelighed var forudsigelse af postoperative dødsfald langt mere præcis end forudsigelse af komplikationer.

I tabeller er angivet resultaterne fra de 3 bedste kørsler: kørsel nr. 6, hvor hele materialet analyseredes under ét uden hensyn til de udførte operationer, kørsel nr. 7, hvor materialet var opdelt i "major" og "minor" surgery, samt kørsel nr. 3, hvor materialet var opdelt på 15 gensidigt exclusive og exhaustive operationsgrupper. I konsekvens af den lave præcision af forudsigelser om postoperativ morbiditet, er denne kun muliggjort efter tabellerne for kørsel 6 og 7.

Kapitlet giver anvisning på, hvorledes risiko for en given patient kan udregnes ved hjælp af tabellerne.

Kapitel 6

I dette kapitel søges forklaringen på, at undersøgelsen kun i vis udstrækning har muliggjort forudsigelse af operativ risiko. Materialet har betydningsfulde svagheder i form af fejl i variable, udeladte variable, kvantitativ information behandlet kvalitativt, selection bias og geografiske-sækulære tendenser. Analysen har svagheder i relation til valg af den bedste regressionsligning ud af mange mulige, til massesignifikansproblemet og risiko for fejl af type 2, samt til mulighederne for ikke erkendt extrapolation. Endelig indebærer metodens anvendelse på et materiale, som ikke synes at opfylde dens forudsætninger fuldt ud, at residual ikke er normalfordelt, at der foreligger heteroscedasticitet og autokorrelation, samt at forudsætningerne om linearitet og fravær af samspils-effekt mellem uafhængigt variable ikke nødvendigvis er korrekte.

Kapitel 7

Da det ikke ad statistisk vej er muligt at vurdere, hvor stort tabet er, når multipel regressionsanalyse anvendes under bestemte brud på forudsætningerne på et materiale behæftet med fejl, har det været nødvendigt at vurdere analysens værdi rent empirisk. Hertil er anvendt dels det originale materiale, dels 3 kontrolmaterialer omfattende 1.071 gamle patienter fra Odense, 500 gamle patienter fra Bispebjerg og 2.500 yngre patienter fra Odense. Som kriterier for forudsigelsernes værdi er anvendt a) de multiple korrelationskoefficienter b) analyse af residuals c) optegning af fordelingskurver for observeret og for beregnet risiko d) total observeret og beregnet risiko samt e) bestemmelse af fraktionen af faktisk døde med beregnet risiko under bestemt grænse.

Det viste sig da, at risiko for død indenfor 30 og indenfor 90 døgn postoperativt kan forudsiges med en sådan præcision, at der på store materialer hverken er statistisk signifikante eller klinisk relevante afvigelser mellem beregnet og observeret dødelighed. Forudsigelse af dødsfald indenfor 14 og indenfor 180 døgn postoperativt havde mindre præcision. Forudsigelse af postoperative komplikationer havde så ringe præcision, at analysens resultater er uegnede hertil.

Forudsigelserne var overalt bedst ved anvendelse af tabel 17.

Til sidst i kapitlet diskuteres analysens værdi og anvendelsesområder.

Kapitel 8

Da det er af væsentlig betydning at muliggøre forudsigelse af postoperativ mortalitet og morbiditet, diskuterer dette kapitel mulighederne for forbedring af analysen. Meget må kunne vindes gennem prospektiv, kontrolleret opgørelse af store og homogene, velundersøgte patientmaterialer; men den største gevinst vil blive konstruktion af statistisk-matematiske analysemodeller, som ikke stiller klinisk urealistiske fordringer som multivariat normalfordeling. Disse modeller skal formentlig komme fra den non-parametriske statistik, muligvis kombineret med Boolean algebra og decision theory. De vil have anvendelsesområder i klinisk forskning langt uden for operativ risiko.

Summary

Chapter 1

In the present study the term surgical risk implies the probability of post-operative death or morbidity. It is suggested that the outcome of any operation is determined by a number of variables in patient, disease and therapy. Accordingly, surgical risk should be predictable prior to operation. Available information from previous investigations are unsuited for this purpose. Since bivariate, manipulative experiments are impracticable, the present study was initiated with the aim of elucidating whether a multivariate statistical analysis might be of value.

Chapter 2

A review of the very comprehensive literature on surgical risk, with special reference to co-existing diseases in the patients and circumstances in connection with the disease and therapy, reveals that surgical risk is neither a random event nor events caused by any single or a few variables. According to the literature, factors associated with risk amount to several hundreds. Nothing much is known about the mode of action of these factors or their strength and directions. Our knowledge concerning the combination of the factors before the outcome: complication, death or survival, is equally negligible.

Chapter 3

In the present investigation, surgical risk is described by eight dependent variables which are neither mutually exclusive nor exhaustive. Four of the variables account for risk of death within a stipulated time after operation, the other four account for risk of postoperative cardiac, pulmonary, thrombo-embolic complications and wound infections. The series comprise 7.922 patients at or above the age of 70 years, who during the period from January

1st 1952 to December 31st 1966 were subjected to operation in the nine surgical units within Odense county. The year in which patients were admitted to hospital, their sex and ages were chosen as independent or explanatory variables together with a total of 41 binary variables denoting the presence of diseases or morbid conditions in patients as well as particularly complicating factors involved in the surgical lesion and the operation. In addition, four variables accounting for exemptions were included.

The series was primarily classified into 16 groups according to types of surgery. Eleven of the independent variables denoted circumstances specific for the operation and served for a further subclassification of the series.

Chapter 4

A brief review of available statistical, multivariate models and of the literature on their application and value within biological research, is followed by a theoretical, rather elementary, explanation of the model preferred in the present investigation, namely a stepwise multiple regression analysis. The latter was performed on IBM 7090/7094 computers according to program BMD 02R. The series, or part of it, was submitted to a total of 10 multiple regression analyses and to one error detecting program.

Chapter 5

Results which according to the statistical analysis were relevant are submitted in this chapter. Analyses no. 1 (in which errors in the transfer of data were discovered), no. 2 (the error detecting program) as well as nos. 4 and 5 (which failed to improve precision of the analysis) were excluded.

The overall success of the analysis was limited since the selected variables, under the given circumstances, managed to explain only 7.6% to 57.1% of the variations in mortality and only 1.0% to 54.7% of the variations in postoperative morbidity. Prediction of postoperative complications was always less accurate than prediction of postoperative fatalities.

The tables record the results obtained in the three optimal analyses, namely analysis no. 6 in which the entire series was collectively analysed without regard to types of surgery, analysis no. 7 in which the series was divided into groups of "major" and "minor" surgery, and analysis no. 3 in which the series was classified into 15, mutually exclusive and exhaustive, groups. Owing to the poor reliability, predictions of postoperative morbidity are only recorded for analyses nos. 6 and 7.

Furthermore, the chapter included instructions for estimation of risk in the individual patients by means of the tables.

Chapter 6

It is attempted to investigate why the analysis permit prediction of surgical risk only with limited accuracy. The material is encumbered with severe shortcomings such as errors in variables, omitted variables, qualitative processing of quantitative data, bias and geographic-secular trends. The statistical analysis is encumbered with shortcomings applying to selection of the best regression equation, to multiple tests of significance and errors of the second kind, as well as to hazards of unrecognized extrapolations. Finally, the fact that the model has been applied to a material which obviously fails to fulfil all of its prerequisites involves that the distribution of residuals is not the normal one, that heteroscedasticity as well as autocorrelation are in evidence, and that assumptions of linearity and absence of interaction effects between variables need not be correct.

Chapter 7

The consequences involved in the use of multiple regression analysis against assumptions and to data with errors in variables may not be assessed by statistical means. Only an empirical evaluation is practicable. The original series together with three control series served for this purpose, the latter comprising 1,071 elderly patients in Odense Hospital, 500 elderly patients in Bispebjerg Hospital, and 2,500 young patients in Odense Hospital. Reliability of predictions was assessed according to the following criteria: a) the multiple coefficients of correlation, b) analysis of residuals, c) comparison between the distributions of observed and estimated risk, d) comparison between overall observed and estimated risk, and e) calculation of the number of fatalities with an estimated risk below a certain level.

Risks of death within 30 and 90 days after operation were predicted with a very high degree of precision. Even in large groups of patients neither statistically significant nor clinically relevant differences between observed and estimated mortality could be demonstrated. Predictions of fatalities within 14 and within 180 days after operation were less precise, differences between estimated and observed mortality being statistically significant, although not large. The analysis does not permit prediction of postoperative complications with sufficient accuracy. Predictions were in all cases optimal when table 17 was used.

In conclusion, the value of the analysis and its applicability is discussed.

Chapter 8

Since accurate predictions of surgical risk are essential to rational surgery, certain improvements of the analysis are discussed. Much may be achieved by prospective and controlled studies based on large and comprehensive series. A further and perhaps even more essential step in this direction will be the construction of statistical models without biologically absurd assumptions such as multivariate normality. Such models may probably be available via non-parametric statistics combined with Boolean algebra and elements of decision theory. The field of clinical applicability of such models will extend far beyond that of surgical risk.

Sagregister

- Absurde forudsigelser 168
- Adipositas 52
- Afmagring 54
- AID 201
- Akutte komplicerende lidelser 59
- Akutte operationer 60
- Alder 31
- Analysens værdi vurderet ved:
 - a) korrelationskoefficienterne 126, 181
 - b) residuals 182
 - c) "goodness of fit" test 183
 - d) total dødelighed 186
 - e) risiko hos de døde 184
 - f) anvendelsesområder 194
- Appendicitis 14
- Arbejdshypotese 2, 105, 197
- Autokorrelation 164, 198

- Bayes' theorem 5, 106, 109, 202
- Benigne sygdomme 59
- Berkson's fallacy 12, 156, 157
- Blodvolumen 55
- Boolean algebra 202, 205

- Canonical Analysis 106
- Computers 176
- Cluster Analysis 5, 106, 107

- Dataanlæg 176
- Decision Theory 206
- Determinationskoefficient 115
- Diabetes mellitus 51
- Diskriminantanalyse 5, 106, 107, 108, 202, 205
- Dummy variables 119, 166, 198

- Elektrolytbalance 56
- Elektive operationer 60
- Emboliske komplikationer postoperativt 76
- Extrapolation 150, 172

- Faktor analyse 5, 106, 107
- Fejl i diagnose 63
- Fejl i terapi 63
- Fejl i variable 165, 198
- Forbehold 96
- Forsinkelse i behandling 63
- Forudsigelser, kliniske/aktuariske 180
- Fractura colli femoris 19
- Frakturer iøvrigt 23
- F-test 120, 203

- Galdestenssygdommen 11
- Genitalia femina 27
- Goodness of fit-test 183

- Hernier 16
- Hjernelidelser, organiske 48
- Hjertekomplikationer postoperativt 74
- Hjertelidelser 34
- Homoscedasticitet 164, 198
- Hypertensio arterialis 42
- Hypertrofia prostatae 17
- Hæmoglobinkoncentration 55

- IDEA 202
- Ileus 16
- Interaction 119, 123, 167
- Intercept 149

- Kausalitet 174
- Komplicerende lidelser 34, 58, 59
- Konfidensinterval 116
- Konstant 131
- Kontrolmateriale 1 (OABS gamle) 189
- Kontrolmateriale 2 (BBH F gamle) 192
- Kontrolmateriale 3 (OABS unge) 193
- Korrelation 111
- Korrelationskoefficient 116, 203
- Korrelationskoefficient, multipel 118, 120, 126, 198,

- Korrelationskoefficient, partiel 118, 120, 150
- Korrelation, lineær 113
- Korrelation, kurvilineær 118
- Køn 34
- Kørsler 122
- Kår 65

- Lagged variables 165
- Least squares 115, 164, 165
- Leverlidelser 47
- Linearitet 118, 119, 123, 166, 198
- Lokalisation af sygdomme 59
- Lungekomplikationer postoperativt 76
- Lungelidelser 44

- Maligne sygdomme 27, 59
- Materiale 83
- Matrix algebra 120
- Milieu 65
- Mindste kvadraters metode 115, 164, 165
- Monte Carlo metoder 204
- Multikollinearitet 165
- Multipel regressionsanalyse 5, 106, 109, 111, 118
- Multivariatanalyser 105
- Multivariate analysis of variance 5, 106, 107

- Neurokirurgi 26
- Non-parametrisk statistik 204
- Normalfordeling af residual 163
- Nyrelidelser 46

- Observationstid 84
- Operationens omfang 61
- Operationens varighed 62
- Operationsgrupperne 93
- Operativ risiko 1, 69
- Operativ risiko, beregnet dødelighed 131
- Operativ risiko, beregnet komplikationsfrekvens 131
- Opgørelsesmåde 84

- Path coefficient analysis 109
- Per- og postoperative risikofaktorer 161, 198
- Postoperativ dødelighed 69
- Postoperative komplikationer 74

- Principal components analysis 5, 106
- Principal coordinates analysis 106
- Proteinmangel 57

- Random numbers generation 204
- Regression 111, 113
- Regressionskoefficient (= slope) 117
- Residual 114, 163, 182
- Retrospektiv undersøgelse 158
- Ridit analyse 205
- Robot Data Screening 200

- Samspil 118, 119, 123, 167
- Selection bias 155, 203
- Signifikansniveau 170
- Signifikans for publikation 67, 172
- Signifikans, masse- 171
- Sindslidelse 49
- Slope (= regressionskoefficient) 117
- Spredning 116, 117, 152, 153, 170
- Stepwise multiple regression analysis 121, 173
- Stratifikation 5
- Sværhedsgrad af sygdomme 59
- Sekulære tendenser 65
- Sårkomplikationer postoperativt 79

- t-test 118, 203
- Thoraxkirurgi 26
- Thrombose postoperativt 76
- Type 1 fejl 67, 171
- Type 2 fejl 68, 171

- Ulcus gastro-duodenale 8
- Underextremitetsarteriosklerose 24
- Undervægt 54

- Variable, afhængigt 86, 113
- Variable, kvantitative/kvalitative 97
- Variable, uafhængige 87, 113
- Variable, udelatte 160
- Variable, undtagelsessituationer 96, 123
- Varians 170
- Variansanalyse 198
- Væskebalance, forstyrrelser i 56

Litteratur

- Aabye, R., & E. Dollerup: Nord. Med. 1953, 49: 904. (15)
- Aagaard, P.: Studies of Gastric Ulcer. Copenhagen 1963. (9, 10)
- Aanesen, H. K.: Acta chir. scand. 1952, 104: 14. (28)
- Aastrup, H.: Prognosestudier ved kroniske hjertelidelser.
Kbh.: Munksgaard 1937 (37)
- Aastrup, H.: Nord. Med. 1958, 59: 703. (41)
- Abel, G.: Arch. Gynäk. 1898, 56: 656. (56)
- Abramson, L.: Nord. Med. 1948, 40: 2206. (9)
- Adam, J., J. Assa, & D. Erlik: Harefuah 1963, 65: 1. (73)
- Adams, W. E.: J. roy. Coll. Surg. Edinb. 1957, 3: 145. (26, 31)
- Addison, J.: Proc. roy. Soc. Med. 1959, 52: 908. (21)
- Adriani, J.: Amer. Surg. 1956, 22: 1023. (53)
- Afifi, A. A., & R. M. Elashoff: J. Amer. stat. Ass. 1966, 61: 595. (97)
- Ahltop, G.: Nord. Med. 1948, 37: 12. (27)
- Aird, I.: A Companion in Surgical Studies. Lond.: Livingstone 1958. (14)
- Albrecht, K. F.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1957, 287: 175. (18, 65)
- Aldman, A., & S. Wallensten: Acta med. scand. 1956, 155: 205. (32)
- Aldrete, J. A., H. S. Davis, & R. A. Hingson: J. Trauma 1967, 7: 818. (58)
- Aldrich, C. K., & E. Mendkoff: J. Amer. Geriat. Soc. 1963, 11: 185. (50)
- Alexakos, C. E.: J. educat. Psychol. 1966, 57: 297. (181)
- Alexander, H. C., & J. F. Prudden: Surg. Gynec. Obstet. 1966, 122: 1223.
(33, 56, 58)
- Alexander, J. K.: J. chron. Dis. 1965, 18: 895. (53)
- Alexander, S.: Surg. Clin. N. Amer. 1970, 50: 567. (39)
- Alffram, P.-A.: Acta orthop. scand. 1964, suppl. 65 (19, 20, 23, 31, 54)
- Alffram, P.-A., & B. Holmquist: Nord. Med. 1961, 65: 356. (24)
- Alieff, A.: Zbl. Chir. 1966, 91: 1537. (33, 61, 62, 81)
- Allan, W. R., & G. J. Coorey: Brit. J. Urol. 1966, 38: 182. (46)
- Allen, C. R.: J. med. Ass. Ga. 1962, 51: 61. (43, 44, 56)
- Allen, H. L., & D. W. Metcalf: Anesth. Analg. Curr. Res. 1965, 44: 408.
(19, 20, 22, 31, 56)
- Alsted, G.: The Incidence of Peptic Ulcer in Denmark, Kbn. 1953. (8, 9)
- Amberg, J. R., & F. F. Zboralske: Geriatrics 1965, 20: 539. (13)

- Amberg, J. R., & F. F. Zboralske: Amer. J. Roentgenol. 1966, 96: 393.
(11, 13)
- Ambrose, G. B., A. Garcia, & C. S. Neer II: J. Trauma 1963, 3: 361. (20)
- Amdrup, E., J. C. Andreassen, & P. Bach-Nielsen: Acta chir. scand. 1969, suppl. 396: 18. (10)
- Amdrup, E., E. Halkier, K. H. Køster, P. Sønner & F. Zachariae: Dan. med. Bull. 1958, 5: 249. (11, 25, 72, 85, 155)
- American Soc. of Anesthesiologists: New Classification of Physical Status. Anesthesiology 1963, 24: 111. (7)
- Anastassiadis, C. T., & S. E. Sivertson: Ann. intern. Med. 1961, 55: 749. (36)
- Andersen, B.: Nord. Med. 1969a, 81: 437. (177)
- Andersen, B.: Nord. Med. 1969b, 81: 729. (156)
- Andersen, B., H. Genster, & K. Langberg: Acta chir. scand. 1965, suppl. 354. (11, 12, 13, 16, 17, 18, 25, 34, 37, 38, 39, 43, 44, 46, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 60, 61, 65, 73, 75, 77, 78, 82, 84, 155, 156, 159, 161)
- Andersen, B., & J. B. Nielsen: Acta chir. scand. 1965, suppl. 356: 160. (11)
- Andersen, D., & J. Thyssen: Acta chir. scand. 1960, 120: 188. (18)
- Andersen, I., P. T. Andersen, T. Poulsen, & B. Rasmussen: Dan. med. Bull. 1960, 7: 153. (12, 32, 65)
- Andersen, J. E., & E. Manniche: Ugeskr. Læg. 1960, 122: 1139. (57)
- Andersen, R.: Acta chir. scand. 1956, 112: 363. (18, 46, 78)
- Andersen, R.: Acta chir. scand. 1959, suppl. 246. (28)
- Andersen, S. B.: Lancet 1960, I: 717. (56)
- Anderson, J. A., & J. A. Boyle: Brit. med. Bull. 1968, 24: 230. (168)
- Anderson, M. C., & T. W. Shields: J. Amer. med. Ass. 1953, 167: 422. (79)
- Anderson, R. L., & T. A. Bancroft: Statistical Theory in Research, N.Y. 1952. (112)
- Andersson, Å., S. Borgström, & W. van der Linden: Acta chir. scand. 1967, 133: 13. (54)
- Andersson, L.: Acta chir. scand. 1965, 130: 393. (18)
- Andreasen, C., & H. K. Lassen: Acta chir. scand. 1965, suppl. 343: 42. (81)
- Andreassen, M., & I. C. Højensgård: Nord. Med. 1950, 43: 205. (79, 80, 81)
- Angervall, L., E. Carlström, L. Wahlqvist, & C. Åhrén: Scand. J. Urol. Nephrol. 1969, 3: 134. (109)
- Anglem, T. J., & M. L. Bradford: New Engl. J. Med. 1953, 249: 1005. (7, 65, 71)
- Anglem, T. J., & M. L. Bradford: Cancer (Philad.) 1954, 7: 988. (59)

- Anscombe, A. R.: Pulmonary Complications of Abdominal Surgery. Lond. 1957. (33, 34, 76)
- Anscombe, A. R., & R. St. J. Buxton: Brit. med J. 1958, II: 84. (76)
- Anthon, O.: Acta chir. scand. 1952, 104: 1. (28)
- Antila, L. E.: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1962, suppl.: 115. (24)
- Antila, L. E., H. Markkula, & E. Iisalo: Acta chir. scand. 1966, suppl. 357: 95. (18)
- Archilei, T.: Riv. Ostet. Ginec. prat. 1961, 43: 797. (27)
- Arentsen, K., & E. Strömngren: Patients in Danish Psychiatric Hospitals. Århus 1959. (155)
- Argento, V. D.: Clinica (Bologna) 1957, 16: 381. (18, 32)
- Arkins, R., A. A. Smessaert, & R. G. Hicks: J. Amer. med. Ass. 1964, 190: 485. (31, 38, 39, 58, 62, 75)
- Armitage, P., C. K. McPherson, & J. C. Copas: J. chron. Dis. 1969, 22: 343. (108, 189, 203)
- Armstrong, D. B., L. I. Dublin, G. M. Wheatley, & H. H. Marks: J. Amer. med. Ass. 1951, 147: 1007. (52)
- Arnholdt, F.: Dtsch. med. Wschr. 1955, 80: 1431. (18, 58)
- Arnoldi, C. C., & O. Lindahl: J. Amer. Geriat. Soc. 1967, 15: 806. (61)
- Aronsen, K. F., B. Nosslin, & B. Pihl: Acta chir. scand. 1970, 136: 17. (109)
- Aschoff, L.: Med. Klin. 1937, 33: 257. (27)
- Ashley, D. J. B.: Gut 1967, 8: 533. (14)
- Askevold, E.-M., & J. R. Vale: Acta chir. scand. 1966, suppl. 357: 75 (26)
- Atkinson, R. P.: Surg. Clin. N. Amer. 1957, 37: 835. (51)
- Aub, J. C., & H. L. Lombard: Cancer in Old Age. Rep. 3. Congr. int. Ass. Geront., Lond. 1955. (28, 29)
- Aubry, U., R. Denis, M. Keéri-Szanto, & M. Parent: Canad. Anaesth. Soc. J. 1965, 12: 510. (60, 62)
- Austen, W. G., R. W. DeSanctis, M. J. Buckley, E. Mundth & J. G. Scannell: J. Amer. med. Ass. 1970, 211: 624. (26)
- Baadsgaard Sørensen, K.: Dansk Kir. Selsk., Kbh. 1960. (19, 38, 44)
- Bacon, C. M., H. L. Kretschmer, & L. W. Woodruff: J. Amer. med. Ass. 1931, 97: 1221. (38)
- Bacon, H. E., & R. R. Gutierrez: Dis. Colon Rect. 1967, 10: 61. (28)
- Bader, H.: Münch. med. Wschr. 1954, 96: 289. (15)
- Bager, B.: Acta chir. scand. 1929, suppl. 11. (11, 32, 63)
- Bailar, J. C. III: Nat. Cancer Inst. Monogr. 1964, 15: 51. (29)
- Bailey, C. P., & H. E. Bolton: N. Y. St. J. Med. 1956, 56: 649. (39)
- Bailey, F. W.: Amer. J. Surg. 1934, 24: 487. (71)
- Bailey, N. T. J.: Statistical Methods in Biology. London 1959. (112)

- Bailey, N. T. J.: The Mathematical Approach to Biology and Medicine.
London 1967. (180)
- Bain, W. M.: J. roy. Coll. Surg. Edinb. 1957, 3: 121. (76, 77)
- Bains, J. W., D. T. Crawford, & A. S. Ketcham: Ann. Surg. 1966, 164:
243. (56)
- Baird, J. W.: Anesthesiology 1943, 4: 17. (71)
- Baker, H. W., J. T. Grismer, & R. A. Wise: Arch. Surg. 1955, 70: 739.
(39)
- Bandi, W.: Helv. chir. Acta 1967, 34: 455. (20)
- Bang, N. U., K. Iversen, & H. Schmidt: Nord. Med. 1958, 60: 1413. (33)
- Barbour, C. M.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 1957, 66: 844. (55)
- Barker, C. F., F. E. Rosato, & B. Roberts: Surg. Gynec. Obstet. 1966,
123: 22. (25)
- Barker, N. W., K. K. Nygaard, W. Walters, & J. T. Priestley: Proc.
Mayo Clin. 1940, 15: 769. (78, 80, 81)
- Barker, N. W., K. K. Nygaard, W. Walters, & J. T. Priestley: Proc.
Mayo Clin. 1941, 16: 33. (78, 79)
- Barling, E. V.: Aust. N. Z. J. Surg. 1956, 25: 285. (38, 45)
- Barnes, B. A., G. E. Behringer, F. C. Wheelock Jr., & E. W. Wilkins Jr.:
New Engl. J. Med. 1959, 261: 1351. (33, 82)
- Barnes, B. A., G. E. Behringer, F. C. Wheelock Jr., E. W. Wilkins Jr.,
& O. Cope: J. Amer. med. Ass. 1960, 173: 1068. (33, 82)
- Barnes, B. A., G. E. Behringer, F. C. Wheelock Jr., & E. W. Wilkins Jr.:
J. Amer. med. Ass. 1962, 180: 122. (15)
- Barrett, R. J., J. C. Fay, P. V. O'Rourke, P. T. Chapman, H. Sadeghi,
R. W. Perry, & W. M. Tuttle: J. thoracic. cardiovasc. Surg. 1963,
46: 292 (26)
- Barrow, W.: Amer. J. Surg. 1941, 53: 242. (15)
- Bartlett, M. K., W. C. Quinby Jr., & G. A. Donaldson: New Engl. J. Med.
1956, 254: 200. (60)
- Bates, D. V., & R. V. Christie: Effects of Ageing on Respiratory Function
in Man. Ciba Foundation Colloquia on Aging. London 1955, I: 58. (44)
- Bates, M.: Thorax 1970, 25: 77. (26)
- Bauer, G.: Acta chir. scand. 1944, 90: 229. (76, 78)
- Bauer, G. C. H.: Clin. Orthop. 1960, 17: 219. (19)
- Baumgartner, W.: Med. Klin. 1957, 52: 623. (155)
- Beal, J. M.: Geriatrics 1959, 14: 269. (57)
- Beal, J. M.: Cancer of the Stomach. F. Glenn, S. W. Moore, & J. M. Beal:
Surgery in the Aged. N.Y. 1960: 197. (29)

- Beal, J. M., & G. Johnson: Peptic Ulcer. F. Glenn, S. W. Moore, & J. M. Beal: Surgery in the Aged. N.Y. 1960: 183. (9)
- Bealè, E. M. L., M. G. Kendall, & D. W. Mann: Biometrika 1967, 54: 357. (173)
- Beattie, E. J.: J. Amer. Geriat. Soc. 1957, 5: 54. (26, 31)
- Bechgaard, P., H. Kopp, & J. Nielsen: Acta med. scand. 1956, suppl. 312: 175. (43, 53)
- Beck, A. D., & H. J. Gaudin: J. Urol. (Baltimore) 1970, 103: 637. (18)
- Beck, H.: Bruns' Beitr. klin. Chir. 1968, 216: 148. (20)
- Beck, W. C.: Surg. Clin. N. Amer. 1948, 28: 1361. (16)
- Becker, W. F.: Surg. Gynec. Obstet. 1953, 96: 677. (32)
- Becker, W. F.: Sth. med. J. (Bgham, Ala) 1955, 48: 41. (16, 63)
- Becker, W. F., J. L. Powell, & R. J. Turner: Surg. Gynec. Obstet. 1957, 104: 491. (12, 45)
- Becker, W.-H.: Münch. med. Wschr. 1957, 99: 555. (17, 21, 25, 31, 44, 58, 59, 71)
- Becker, W. H., K. Devens, R. Fritz, H. R. Schoen, & E. Wagner: Bruns' Beitr. klin. Chir. 1957, 194: 203. (33, 77)
- Bedell, G. N., W. R. Wilson, & P. M. Seebomh: J. clin. Invest. 1958, 37: 1049. (53)
- Beebe, G. W., J. F. Kurtzke, L. T. Kurland, T. L. Auth, & B. Nagler: Neurology 1967, 17: 1. (109, 121, 198)
- Beecher, H. K.: J. clin. Invest. 1933, 12: 639. (76)
- Beecher, H. K.: XVI. Congr. Internat. Surg. Soc., Copenhagen 1955: 612. (63, 160)
- Beecher, H. K., & D. P. Todd: Ann. Surg. 1954, 140: 2. (33, 34, 63, 64, 160)
- Begg, T. B., & R. L. Richards: Scot. med. J. 1962, 7: 341. (25)
- Behnke, A. R.: Morphologic and Metabolic Changes associated with Aging.
J. H. Bland: Clinical Metabolism of Body Water and Electrolytes. Philad. 1963: 308. (58)
- Behrend, A.: Gastroenterology 1947, 8: 762. (13)
- Belding, H. H.: Trans. west. surg. Ass. 1965, 72: 117. (17, 27, 76, 78, 80)
- Beling, C. A., D. T. Bosch, & O. B. Carter Jr.: Geriatrics 1952, 7: 179. (55)
- Belinkoff, S., & F. D. Berry: Anesth. Analg. Curr. Res. 1971, 50: 83 (45)
- Belk, W. P., & F. W. Sunderman: Amer. J. clin. Path. 1947, 17: 853. (97)
- Bell, E. T.: Arch. Path. 1950, 49: 469. (24)
- Bell, E. T.: Amer. Lect. Med. 1960, 410. (51, 52)
- Belson, W. A.: Appl. Stat. 1959, 8: 65. (201)
- Benjamin, B.: Brit. J. Tuberc. 1953, 47: 4. (109)
- Benjamin Rose Hospital, Staff: J. chron. Dis. 1960, 11: 445. (41, 51)

- Benson, H., L. B. Ellis, & D. E. Harken: Amer. Heart J. 1968, 75: 439. (43)
- Berg, J. W., & G. F. Robbins: Surg. Gynec. Obstet. 1961, 113: 631. (28, 61)
- Bergerhof, H. D.: Dtsch. med. Wschr. 1967, 92: 157. (61)
- Bergh, N. P., & T. Schersten: Acta chir. scand. 1965, suppl. 347. (26, 32)
- Bergmann, M.: Chirurg 1963, 34: 398. (18)
- Berkson, J.: Biomet. Bull. 1946, 2: 47. (156)
- Berkson, J.: Proc. Mayo Clin. 1960, 35: 367. (161)
- Berkson, J., & R. P. Gage: Proc. Mayo Clin. 1950, 25: 270. (29, 74)
- Berkson, J., S. W. Harrington, O. T. Clagett, J. W. Kirklin, M. B. Dockerty, & J. R. McDonald: Proc. Mayo Clin. 1957, 32: 645. (27, 29)
- Berlyne, G. M.: Lancet 1958, II: 939. (53)
- Bernardo, J. R., C. H. Soderberg, & A. V. Migliaccio: Surgery 1958, 44: 804. (10)
- Berne, C. J., & W. P. Mikkelsen: Surgery 1958, 44: 591. (11)
- Bertelsen, A., & G. Rønn: Prosthetics Int. 1960, 125. (25)
- Bethune, D. W., J. Edmonds-Seal, & R. W. Gabriel: Lancet 1968, I: 277. (45)
- Bick, E. M.: Surg. Gynec. Obstet. 1958, 106: 343. (24)
- Bierring, K., & C. L. S. Bohn: Ugeskr. Læg. 1957, 119: 760. (13)
- Biörck, G., G. Blomqvist, & J. Sievers: Acta med. scand. 1957, 159: 253 (36, 155)
- Biomedical Computer Programs. (W. J. Dixon, edit.) Univ. Calif., Los Angeles 1965. (122)
- Björnberg, Ö.: Nord. Med. 1960a, 64: 1005. (27)
- Björnberg, Ö.: Geront. clin. (Basel) 1960b, 2: 133. (37)
- Björnberg, Ö.: Nord. Med. 1961, 65: 698. (9, 32)
- Bjurulf, P., T. Garlind, & N. H. Sternby: Acta med. scand. 1967, suppl. 474. (90)
- Bjørneboe, M., H. Faber, O. Mikkelsen, & E. Tobiassen: Acta med. scand. 1951, 141: 16. (32)
- Blackburn, H., A. Keys, E. Simonson, P. Rautaharju, & S. Punsar: Circulation 1960, 21: 1160. (90)
- Blackford, J. M., F. A. Willius, & S. B. Haines: J. Amer. med. Ass. 1917, 69: 2011. (39)
- Blakemore, A. M.: Surg. Clin. N. Amer. 1948, 279. (48)
- Blanshard, G.: Dis. Chest 1960, 37: 75. (45)
- Block, W. J. Jr., E. L. Crumpacker, T. J. Dry, & R. P. Gage: J. Amer. med. Ass. 1952, 150: 259. (37, 51, 53)

- Blomquist, H. E., & G. Fock: Acts chir. scand. 1956, 112: 259. (32, 63)
- Bloom, H. J. G.: Brit. J. Cancer 1952, 4: 347. (28)
- Bloom, H. J. G.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1964, 114: 747. (30)
- Bloor, K.: Ann. roy. Coll. Surg. Engl. 1961, 28: 36. (24, 25)
- Blum, E.: Brunsi Beitr. klin. Chir. 1964, 208: 346. (76, 78, 81)
- Blumenstock, D. A., & J. Mithoefer: J. Amer. Geriat. Soc. 1956, 4: 781. (37, 71)
- Bochnik, H. J.: Nervenarzt 1963, 34: 430. (107)
- Bock, H. E.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1959, 292: 52. (46)
- Bock, J.: Nord. Med. 1947, 34: 1295. (46, 47)
- Bockus, H. L.: Factors Influencing Prognosis in Peptic Ulcer. H. L. Bockus: Gastroenterology, 2. ed., vol. 1: 734. Philad. 1963. (10)
- Bodman, R. I.: Brit. J. Surg. 1965, 52: 757. (18, 32)
- Bodvall, B.: Acta chir. scand. 1964, suppl. 329. (14)
- Bodvall, B., & B. Övergaard: Surg. Gynec. Obstet. 1967, 124: 723. (107)
- Boeminghaus, H., & H. Klosterhalfen: Z. Urol. 1959, 52: 485. (43)
- Bogdanik, T.: Progr. Biocybernetics 1964, 1: 45. (108)
- Bohlmann, A.: Zbl. Chir. 1955, 80: 894. (17)
- Bohlmann, A.: Dtsch. Gesundh.-Wes. 1957, 12: 331. (29)
- Bohlmann, A.: Dtsch. Gesundh.-Wes. 1958, 13: 393. (18, 25, 72)
- Bojsen, F. K.: Om Cancer Prostatae. Kbh. 1961. (28)
- Bollinger, J. A., & L. W. Nabers: J. Amer. Geriat. Soc. 1955, 3: 817. (16, 63)
- Bolt, D. E.: Brit. med. J. 1960, 1: 832. (17, 18)
- Boman, Å.: Nord. Med. 1958, 60: 1673. (35)
- Bombart, M., & J. O. Ramadier: Rev. Chir. orthop. 1966, 52: 353. (20, 22, 62, 63)
- Bonus, R. L., & J. M. Dorsey: Arch. Surg. 1965, 90: 95. (60, 73)
- Borghi, U., G. Morbiducci, & S. A. Memeo: Giorn. Geront. 1962, 10: 147. (18)
- Borgström, S.: Acta chir. scand. 1950, suppl. 150. (33)
- Borgström, S.: Acta chir. scand. 1952, 104: 425. (79)
- Borgström, S.: Zbl. Phlebol. 1967, 1: 30. (79)
- Borgström, S. & T. Greitz, W. van der Linden, J. Molin, & I. Rudics: Acta chir. scand. 1965, 129: 500. (33)
- Borland, J. L. Sr., W. R. Hancock, & J. L. Borland Jr.: Gastroenterology 1967, 52: 631. (11, 32)
- Bortz, E. L.: Diabetes Mellitus. E. J. Stieglitz: Geriatric Medicine. Philad. 1949: 213. (52)
- Bortz, W. M. II, & E. L. Bortz: Amer. J. clin. Nutr. 1955, 3: 494. (52)

- Bosch, D. T., A. Islami, C. T. C. Tan, & C. A. Beling: Arch. Surg. 1952, 64: 269. (31, 43, 52, 71)
- Bosien, W. R., & M. K. Bosien: Sth. med. J. (Bgham. Ala) 1960, 53:904. (72)
- Boucher, C. A.: Geriatrics 1959, 14: 293. (24)
- Boureau, M.: Rev. Pret. (Paris) 1958, 8: 395. (15, 32)
- Bourke, J. B., & J. P. Griffin: Brit. J. Urol. 1966, 38: 18. (43, 52)
- Bowers, P. A., & J. N. Lindquist: Clin. Obstet. Gynec. 1962, 5: 579. (52)
- Boyce, F. F.: Ann. Surg. 1951, 133: 631. (15)
- Boyd, A. K., H. T. Enterline, & J. G. Donald: Surg. Gynec. Obstet. 1954, 99: 9. (28, 29)
- Boyd, H. B., & I. L. George: J. Amer. med. Ass. 1948, 137: 1196 (21, 31)
- Boyd, H. B., & L. L. Griffin: Arch. Surg. 1949, 58: 853. (19)
- Boye, E.: Respirationsfysiologiske undersøgelser hos langesyge, hjertesygge og adipøse. Århus 1965. (53)
- Boye, E., & P. Baastrup-Madsen: Acta haemat. (Basel) 1959, 21: 224. (53)
- Boyle, R. W., & M. Reid: Geriatrics 1965, 20: 949. (49)
- Braasch, J. W., K. W. Warren, & G. A. Kune: Surg. Clin. N. Amer. 1967, 47: 627. (30)
- Brachmann, U.: Chirurgische Probleme beim Diabetes mellitus. Hamburg 1958. (52)
- Bradley, J. V.: Distribution-Free Statistical Tests. N. Jersey 1968. (204)
- Bradley, R. F., & J. W. Bryfogle: Amer. J. Med. 1956, 20: 207. (37)
- Bradley, R. L., & E. J. Bradley: Geriatrics 1966, 21: 189. (25)
- Braitenberg, H.: Zbl. Gynäk. 1962, 84: 1569. (27)
- von Bramann, H., & G. Herold: Anaesthesist 1969, 18: 321. (73)
- Bramlitt, E. E., J. D. Hardy, & H. Wilson: Amer. Surg. 1955, 21: 1091. (16)
- Brandberg, R., & K.-L. Wiechel: Opusc. med. (Stockh.) 1965, 10: 313. (22)
- Brattström, S.: Acta chir. scand. 1954, suppl. 195. (7, 32, 77)
- Braun, F., & H. Jahna: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1967, 319: 604. (26)
- Braunwald, E., R. D. Bloodwell, L. I. Goldberg, & A. G. Morrow: J. clin. Invest. 1961, 40: 52. (41)
- Breneman, J. C.: Angiology 1963, 14: 437. (108, 198)
- Breslin, D. J., & N. W. Swinton, Jr.: Surg. Clin. N. Amer. 1970, 50: 585. (43, 66)
- Brin, M., M. V. Dibble, A. Peel, E. McMullen, A. Bourquin, & N. Chen: Amer. J. clin. Nutr. 1965, 17: 240. (57)
- Brinkman, G. L., & D. L. Block: J. Amer. med. Ass. 1966, 197: 71. (44)
- Brocklehurst, J. C., J. B. Dillane, L. Griffiths, & J. Fry: Geront. clin. (Basel) 1968, 10: 242. (46)

- Brocks, H.: Månedsskr. prakt. Lægegern. 1956, 34: 190. (65)
- Brodersen, N. H.: Acta chir. scand. 1938, 81: 57. (40)
- Bronisch, R. W.: Die psychischen Störungen des älteren Menschen. Stuttgart 1962. (50)
- Bronowski, J., & W. M. Long: Amer. J. phys. Anthrop. 1952, 10: 385. (107)
- Brookes, V. S., J. A. H. Waterhouse, & D. J. Powell: Brit. med. J. 1965, I: 1577. (27, 29)
- Brooks, B.: Ann. Surg. 1937, 105: 481. (71, 74)
- Brooks, J. R., & A. Eraklis: New Engl. J. Med. 1964, 271: 803. (10, 11, 60)
- Brooks, S. H., A. M. Nahum, & A. W. Siegel: Surg. Gynec. Obstet. 1970, 131: 185. (109, 198)
- Bross, H., & H. Meissner: Bruns' Beitr. klin. Chir. 1963, 206: 4. (18)
- Bross, I. D. J.: Design for Decision. N.Y. 1953. (206)
- Bross, I. D. J.: Biometrics 1958, 14: 18. (205)
- Brotherus, J. V.: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1952, suppl. 5. (15)
- Brotherus, J. V.: Acute Appendicitis in old Persons. 3. Congr. internat. Ass. Gerontol. London 1955. (15)
- Brown, G. W.: Ann. math. Stat. 1947, 18: 514. (106)
- Brown, J. T., & G. Abrami: J. Bone Jt. Surg. 1964, 46B: 648. (22)
- Brown, R. G.: T. McKeown, & A. G. W. Whitfield: Brit. med. J. 1958, I: 555. (9, 16, 35, 42)
- Browne, H. J.: J. Irish. med. Ass. 1962, 51: 121. (15)
- Brownlee, K. A.: Statistical Theory and Methodology in Science and Engineering. N.Y. 1960. (112)
- Bruce, R. A.: Geriatrics 1957, 12: 317. (88)
- Bruck, M.: Cardiologica (Basel) 1940, 4: 165. (42)
- Brumm, H. J., & F. A. Willius: J. Amer. med. Ass. 1939, 112: 2377. (38)
- Bruun, J. N.: Acta med. scand. 1970, suppl. 514. (110)
- Bruusgaard, C.: Acta chir. scand. 1946, suppl. 117. (32)
- Bruzelius, S.: Acta chir. scand. 1945, suppl. 100. (79)
- Bryan, J. G.: Harv. educ. Rev. 1951, 21: 90. (106)
- Brøckner, J. & J. Christiansen: Acta chir. scand. 1965, 129: 1. (38, 41)
- Buck, S. F., & A. J. Wicken: Appl. Stat. 1967, 16: 185. (108)
- Buckley, J. J., & J. A. Jackson: Anesthesiology 1961, 22: 723. (75)
- Budtz-Olsen, T., & A. Pahl: Nord. Med. 1959, 61: 360. (21, 58)
- Bürger, M.: Altern und Krankheit. 3. ed. Leipzig 1957. (32)
- Buhr, A. J. & A. M. Cooke: Lancet 1959, I: 531. (19, 24)
- Bulbrook, R. D., F. C. Greenwood, & J. L. Hayward: Lancet 1960, I: 1154. (108)

- Bunker, J. P., W. H. Forrest Jr., F. Mosteller, & L. D. Vandam (edit.):
The National Halothane Study. National Institutes of Health, Bethesda
1969. (63, 161, 203)
- Burdette, W. J., & B. Rasmussen: Surgery 1968, 63: 576. (11)
- Burgess, A. M. Jr., Z. Fejfar, & A. R. Kagan: Wld. Hlth. Chronicle 1962,
16: 437. (90)
- Burnett, W., & P. Robinson, Med. J. Aust. 1966, 1: 770. (12, 14)
- Burrows, B., & R. H. Earle: Amer. Rev. resp. Dis. 1969, 99: 865. (110)
- Burstein, J.: Acta chir. scand. 1957, 113: 294. (33, 38, 43)
- Butler, S., N. Feeney, & S. A. Levine: J. Amer. med. Ass. 1930, 95: 85.
(31, 38, 43, 46)
- Buxton, R. W., D. K. Ray, & F. A. Coller: J. Amer. med. Ass. 1951, 146:
301. (14)
- Byrd, B. F. Jr., S. E. Stephenson Jr., & I. A. Nelson: Arch. Surg. 1959,
78: 85. (29)
- Byrne, J. J.: Surg. Clin. N. Amer. 1963, 43: 827. (33)
- Bø, O.: J. Oslo Cy. Hosp. 1966, 16: 49. (22, 23)
- Bøe, J., S. Humerfelt, & F. Wedervang: Acta med. scand. 1957, suppl.
321. (42, 52)
- Caceres, C. A., & S. Abraham: Amer. J. publ. Hlth. 1963, 53: 582. (108)
- Cade, S.: J. Amer. med. Ass. 1948, 138: 1083. (28)
- Cady, J. B.: Postgrad. Med. 1953, 13: 87. (155)
- Cady, L. D. Jr., M. M. Gertler, L. G. Gottsch, & M. A. Woodbury:
Behav. Sci. 1961, 6: 37. (108)
- Caginalp, N., & I. Stein: Amer. J. Cardiol. 1963, 12: 516. (75)
- Cahan, R. B., & C. L. Yeager: J. Geront. 1966, 21: 248. (50)
- Camargo, O., & G. H. Preston: Amer. J. Psychiat. 1945, 102: 168, (50)
- Cameron, G. R.: Some remarks on the Pathological Basis of Aging. Ciba
Foundation Coloquia on Ageing, 1955, 1: 16. (27)
- Campbell, D. C. Jr., & H. T. Langston: J. Amer. Geriat. Soc. 1955,
3: 330. (26)
- Campbell, R. D. Jr., J. B. Mason, P. D. Wilson Jr., & P. A. Wade:
Amer. J. Surg. 1960, 99: 745. (20)
- Cander, L.: Amer. J. Cardial. 1963, 12: 3214 (44)
- Capon, N.: Acta chir. belg. 1965a, suppl. II: 187. (44)
- Capon, N.: Acta chir. belg. 1965b, suppl. II: 224. (48)
- Capon, N., J. J. Haxhe, L. Meur-Terfve, & J. van Geertruyden: Acta chir.
belg. 1965, suppl. II: 7. (1, 2)
- Carden, A. B. G.: Med. J. Aust. 1966, 1: 662. (16, 59, 65)

- Carlquist, N.: Acta chir. scand. 1947, suppl. 127. (19, 20, 21, 31)
- Carlson, A. J.: Physiologic Changes of Normal Aging. E. J. Stieglitz: Geriatric Medicine, Philad. 1949: 47. (47)
- Carlson, F. D., E. Sobel, & G. S. Watson: Biometrics 1966, 22: 252. (165)
- Carlström, E., Y. Edlund, H. A. Hansen, K. Hugosson, & B. Werdinius: Scand. J. clin. Lab. Invest. 1963, suppl. 73. (109)
- Carp, L.: Ann. Surg. 1946, 123: 1101. (71)
- Carp, L.: Geriatrics 1951, 6: 100. (15, 60)
- Carp, L.: Arch. Surg. 1953, 66: 115. (25)
- Carp, L.: Amer. J. Surg. 1954, 87: 78. (60, 71)
- Carp, L., & J. A. Arminio: Amer. J. Surg. 1952, 83: 773. (15)
- Carroll, P. E., & F. J. Stoddard: Obstet. and Gynec. 1956, 7: 44. (27)
- Carrozzini, V., & A. Marcucci: Osped. Ital.-Chir. 1959, 1: 39. (17, 60, 72)
- Case, R. A. M.: Brit. J. prev. soc. Med. 1956, 10: 172. (27)
- Case, T. C.: J. Amer. Geriat. Soc. 1962, 10: 677. (17, 29)
- Case, T. C., & B. Bonaccorsi: J. Amer. Geriat. Soc. 1964, 12: 1056. (25)
- Case, T. C., & E. Hyland: J. Amer. Geriat. Soc. 1964, 12: 868. (25)
- Cass, A., K. Glass, & J. Smyth: Aust. N. Z. J. Surg. 1958, 27: 193. (12)
- Cassau, D., & R. Siewert: Chirurg 1967, 38: 381. (79)
- Cassell, P.: Gut 1969, 10: 454. (32)
- Cattell, R. B.: Biometrics 1965, 21: 190. (106)
- Cauchoux, J., & J. C. Rey: Rev. Chir. orthop. (Paris) 1963, 49: 315. (21)
- Cavanagh, C. R., & E. C. Parkhurst: Ann. Surg. 1956, 144: 188. (14)
- Cayer, D., & M. F. Sohmer: Arch. Surg. 1955, 71: 828. (48)
- Cecconi, F., & I. Lo Monaco: Chir. ital. 1964, 16: 354. (17, 31)
- Celio, A., & A. Pleck: Wien. med. Wschr. 1957, 107: 129. (59, 60, 72)
- Chamberlain, D. A., & J. Edmonds-Seal: Brit. med. J. 1964, II: 784. (41, 62, 75)
- Chapman, J. M., A. H. Coulsen, V. A. Clark, & E. R. Borun: J. chron. Dis. 1971, 23: 631. (108)
- Chapman, J. M., & F. J. Massey Jr.: J. chron. Dis. 1964, 17: 933. (53)
- Chernoff, H., & L. E. Moses: Elementary Decision Theory. N. Y. 1959. (206)
- Chiang, C. L.: Introduction to Stochastic Processes in Biostatistics. N. Y. 1968. (36)
- Chieppa, S.: Ann. ital. Chir. 1958, 35: 437. (16, 17, 31, 59, 60, 72)
- Childs, P., & S. A. Mason: Brit. med. J. 1949, II: 1389. (85)
- Chinn, A. B.: J. Amer. med. Ass. 1956, 162: 1511. (54)
- Christensen, E.: Brit. med. J. 1958, II: 832. (14)

- Christensen, J.: Ugeskr. Læg. 1953, 115: 528. (51)
- Christiansen, J.: Ugeskr. Læg. 1965, 127: 410. (38, 60, 62, 75)
- Christiansen, J., & S. Bertelsen: Acta chir. scand. 1966, suppl. 357: 91. (41)
- Christiansen, J., & J. Brøckner: Dan. med. Bull. 1967, 14: 38. (41)
- Chung, C. S., & N. E. Morton: Amer. J. hum. Genet. 1959, 11: 339. (109)
- Chung, C. S., C. J. Witkop, & J. L. Henry: Amer. J. hum. Genet. 1964, 16: 231. (109)
- Claes, G., & S. Pettersson: Opusc. med. (Stockh.) 1965, 10: 383. (13, 15, 22, 38, 54, 56, 58, 73, 74)
- Claes, G., S. Pettersson, & B. Göthman: Acta chir. scand. 1966, suppl. 357: 85. (18, 31, 62, 74, 75, 77, 78)
- Clagett, O. T.: Minn. med. 1943, 26: 884. (31, 59, 71)
- Clark, A. N. G., & D. Wainwright: Geront. clin. (Basel) 1966, 8: 321. (22, 31)
- Clark, B. B., & W. T. Livingston: Arch. Surg. 1956, 72: 218. (14)
- Clark, J. B.: J. Amer. med. Ass. 1939, 113: 587. (18)
- Clarke, B. G.: J. Urol. (Baltimore) 1967, 98: 701. (18)
- Claudio, F., L. Caporale, & G. Laraia: Rif. med. 1966, 80: 400. (61)
- Clawson, B. J.: Amer. Heart J. 1941, 22: 607. (36)
- Clawson, B. J.: J. -Lancet 1950, 70: 15. (34, 35)
- Clayman, C. B., W. W. Webber, & W. L. Palmer: Surg. Gynec. Obstet. 1961, 112: 173. (28)
- Cleland, J. B.: Med. J. Aust. 1953, 2: 488. (11)
- Clements, N., J. E. Olson, & J. H. Powers: Ann. Surg. 1965, 161: 231. (14, 15, 32)
- Clemmesen, J., & J. Sørensen: Dan. med. Bull. 1959, 6: 137. (27)
- Cleveland, M., D. M. Bosworth, & F. R. Thompson: J. Amer. med. Ass. 1948, 137: 1186. (20)
- Cleveland, M., D. M. Bosworth, F. R. Thompson, H. J. Wilson Jr. & T. Ishizuka: J. Bone Jt. Surg. 1959, 41A: 1399. (23, 75, 77, 78, 80)
- Cochran, H. A. Jr., & N. F. Buck: Amer. J. Cardiol. 1964, 13: 585. (36)
- Cochran, W. G.: J. roy. stat. Soc. 1965, 128A: 234. (174)
- Cochran, W. G.: J. Amer. stat. Ass. 1970, 65: 22. (166)
- Cochran, W. G., & C. E. Hopkins: Biometrics 1961, 17: 10. (98)
- Coeli, L.: Acta anaesth. (Padova) 1965, suppl. 2 ad 14: 27. (43)
- Cogbill, C. L.: Arch. Surg. 1967, 94: 202. (31, 58, 59, 62)
- Coghill, N. F., & R. G. Willocx: Quart. J. Med. 1960, 29: 575. (32, 34, 58, 59)

- Cohen, L. S., F. R. Fekety Jr., & L. E. Cluff: Ann. Surg. 1964, 159: 321. (41, 46, 54)
- Cohn, J. E., & N. W. Shock: Amer. J. med. Sci. 1949, 217: 388. (55)
- Colcock, B. P., R. B. Killen, & N. G. Leach: Amer. J. Surg. 1967, 113: 44. (13)
- Colcock, B. P., & J. E. McManus: Surg. Gynec. Obstet. 1955, 101: 161. (12)
- Cole, W. H.: Ann. Surg. 1953, 138: 145. (31)
- Cole, W. H.: Ulster med. J. 1954, 23: 102. (31, 71)
- Cole, W. H.: Bull. Amer. Coll. Surg. 1955, 40: 41. (54, 57)
- Collins, C. D., C. S. Darke, & J. Knowelden: Brit. med. J. 1968, I: 401. (33)
- Collins, D. C.: Ann. west. Med. Surg. 1948, 2: 193. (52, 63)
- Collins, S. D., J. L. Lehmann, & K. S. Trantham: Publ. Hlth. Monogr. 30, 1955. (58)
- Comfort, M. W., H. K. Gray, & J. M. Wilson: Ann. Surg. 1948, 128: 931. (12)
- Committee on Trauma: Ann. Surg. 1964, suppl. ad 160 (33, 52, 54, 55, 62)
- Condon, R. E., & L. M. Nyhus: Amer. J. Surg. 1960, 100: 544. (14)
- Cook, P. J., R. Doll, & S. A. Fellingham: Int. J. Cancer 1969, 4: 93. (27)
- Cooley, W. W., & P. R. Lohnes: Multivariate Procedures for the Behavioral Sciences. N.Y. 1962. (106, 112)
- Coon, W. W., & F. A. Collier: Surg. Gynec. Obstet. 1959, 109: 259. (79)
- Cooper, W. A.: Cancer of the Breast. F. Glenn, S. W. Moore & J. M. Beal: Surgery in the Aged. N.Y. 1960. (28, 29)
- Cooper, W. M., R. D. Hieber, & W. L. Chapman: J. Amer. Geriat. Soc. 1967, 15: 568. (55)
- Coran, A. G., & H. B. Wheeler: J. Amer. med. Ass. 1966, 197: 745. (15)
- Cornfield, J.: Fed. Proc. 1962, suppl. 11 ad 21: 58. (108)
- Cornfield, J.: Rev. int. stat. Inst. 1967a, 35: 34. (106)
- Cornfield, J.: Rev. int. stat. Inst. 1967b, 35: 142. (106)
- Corssen, G.: Tex. Rep. Biol. Med. 1955, 13: 386. (31, 37, 43, 44, 55, 58, 62, 71, 155)
- Costello, C.: Ann. Surg. 1949, 129: 289. (10)
- Cowan, N. R.: Brit. Heart J. 1964, 26: 116. (88)
- Cox, D. R.: J. Amer. stat. Ass. 1957, 52: 543. (97, 98)
- Crandell, D. L.: J. Amer. med. Ass. 1962, 179: 495. (98)
- Craver, W. L., & F. Glenn: J. Amer. Geriat. Soc. 1957, 5: 969. (10)
- Creutzfeldt, W., & K. Beck: Dtsch. med. Wschr. 1966, 91: 682. (46)

- Crisci, E., A. Mancina, & R. Montagnini: Minerva chir. 1966, 21: 924. (29)
- Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Blood Vessels. 5. ed. N.Y. 1953. (39, 88, 89)
- Crosby, V. G., & S. E. Ziffren: J. Amer. Geriat. Soc. 1965, 13: 496. (14)
- Cross, H. D.: Surg. Gynec. Obstet. 1969, 128: 46. (45)
- Crouch, N. P., H. B. Wheeler, D. F. Hyatt, C. Crane, E. A. Edwards, & R. Warren: Arch. Surg. 1967, 95: 163. (24)
- Croxtan, F. E.: Elementary Statistics with Applications in Medicine and the Biological Sciences. N.Y. 1953, (112)
- Croxtan, F. E., & D. J. Cowden: Applied General Statistics. London 1962. (112, 165, 174)
- Csernohorszky, V., I. Sitkéry, P. Keltai, K. Stekker, & E. Wagner: Anaesthesist 1966, 15: 261. (45)
- Cureton, T. K., & L. F. Sterling: J. Sports Med. (Torino) 1964, 4:1. (107)
- Currens, J. H., P. D. White, & E. D. Churchill: New. Engl. J. Med. 1943, 229: 360. (74)
- Cutler, C. W. Jr.: Surg. Gynec. Obstet. 1952, 94: 481. (16)
- Cutler, C. W. Jr.: Bull. N.Y. Acad. Med. 1956, 32: 495. (11, 25, 46)
- Cutler, C. W. Jr.: Surg. Gynec. Obstet. 1958, 107: 23. (9, 38, 44, 47)
- Cutler, S. J., & H. Eisenberg: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1964, 114: 771. (28)
- Dack, S.: Amer. J. Cardiol. 1963, 12: 423. (41)
- Dagenais, M. G.: J. Amer. stat. Ass. 1971, 66: 93. (97)
- Dahl-Iversen, E., & E. Ramberg: Hospitalstidende 1932, 75: 371. (76, 78, 81)
- Dale, W. A., & W. Capps: Surgery 1959, 46: 333. (24, 52, 80)
- Dale, W. A., & J. K. Jacobs: Ann. Surg. 1962, 155: 1011. (25, 61)
- Dalsgaard-Nielsen, T.: Acta psychiat. scand. 1955, 30: 169. (49)
- Dam, W. M., & J. Vimtrup: Nord. Med. 1967, 78: 966. (33)
- Damon, A.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965, 126: 711. (109, 121, 189)
- Dana, J. B., & R. L. Ohler: J. Amer. med. Ass. 1956, 162: 878. (38, 41, 75)
- Danielson, H. E., & J. G. Converse: Sth. med. J. (Bgham, Ala) 1959, 52: 1132. (44, 64)
- Dannert, F., I. Holm, G. Lundh, & B. Löfström: Acta anaesth. scand. 1967, 11: 371. (54)
- Davey, W. W., & B. O'Donnell: Lancet 1956, I. 1033. (10)
- David, N. J., & A. Heyman: J. chron. Dis. 1960, 11: 394. (49)
- Davidson, H. G.: Ugeskr. Læg. 1948, 110: 581. (85)
- Davidson, A. I. G., C. Clark, & G. Smith: Brit. J. Surg. 1971, 58: 333. (110)

- Davie, I. T., MacRae W. R., & N. A. Malcolm-Smith: Anesth. Analg. Curr. Res. 1970, 49: 165. (22)
- Davis, W. D. Jr.: Amer. J. dig. Dis. 1961, 6: 240. (48)
- Dawber, T. R., W. B. Kannel, D. E. Love, & R. B. Streeper: Circulation 1952, 5: 559. (90)
- Dawson, J. L.: Gut 1963, 4: 368. (31)
- DeBakey, M.: Surgery 1940, 8: 852. (11, 32)
- Debenham, M. W., & C. Davis: Geriatrics 1953, 8: 403. (17, 60)
- DeCamp, P. T., A. Ochsner, T. G. Baffes, H. Bancroft, & W. Bendel: Ann. Surg. 1952, 135: 734. (12, 14)
- Decker, H. R.: Canad. med. Ass. J. 1922, 12: 541. (45)
- Decoulx, P., & J. Decoulx: Acta chir. belg. 1965, suppl. III: 27. (20)
- deJager, M.: Geront. clin. (Basel) 1962, 4: 227. (27)
- DeKornfeld, T. J., J. W. Gale, & B. J. Bamforth: Arch. Surg. 1958, 76: 926. (31, 62)
- DeLaughter, G. D. Jr., & W. G. Anlyan: Surg. Gynec. Obstet. 1956, 103: 695. (79)
- Déliveliotis, A., A. Samaras, & E. Saounatsos: J. Urol. méd. chir. 1960, 66: 35. (38)
- Densen, P. M., P. Padget, B. Webster, C. S. Nicol, & C. Rich Jr.: Amer. J. Syph. 1952, 36: 64. (88)
- dePeyster, F. A. & R. K. Gilchrist: Surg. Clin. N. Amer. 1959, 39: 1313. (28)
- dePeyster, F. A., & R. K. Gilchrist: Arch. Surg. 1961, 83: 138. (59, 65)
- dePeyster, F. A., O. Paul, R. K. Gilchrist: Arch. Surg. 1952, 65: 448. (39)
- De Quervain, F.: Schweiz. med. Wschr. 1925, 6: 497. (76, 81)
- Derra, E.: XVI. Congr. Int. Surg. Soc., Copenhagen 1955. (31, 39, 81)
- Desbrosses, M. J.: J. Méd. Lyon 1967, 48: 873. (73)
- Dessau, F. I.: New Engl. J. Med. 1943, 229: 464. (11)
- DeVito, R. V.: Surg. Clin. N. Amer. 1965, 45: 441. (33, 56, 57, 62)
- Devitt, J. E., & G. A. Taylor: Canad. med. Ass. J. 1967, 96: 519. (9, 32)
- Dick, W.: Medizinische 1958, 14: 543. (78, 79, 80, 81)
- Dietrich, H. H.: Arch. orthop. Unfall-Chir. 1961, 53: 386. (21)
- Dillon, J. B.: J. Amer. med. Ass. 1947, 135: 977. (71)
- Dineen, P., & C. Pearce: Surg. Gynec. Obstet. 1958, 106: 453. (82)
- Dingle, H. R.: Anaesthesia 1966, 21: 151. (43, 66)
- Dodd, H.: Brit. J. Surg. 1964, 51: 833. (17)
- Döring, H., & R. Loddenkemper: Z. Kreisl.-Forsch. 1962a, 51:401. (36, 53)
- Döring, H., & R. Loddenkemper: Z. Kreisl.-Forsch. 1962b, 51: 1117. (36)

- Domanig, E. Jr., L. Howanietz, & W. Wehrle: Klin. Med. 1965, 20: 445. (79)
- Dorn, H. F.: Amer. J. Publ. Hlth. 1953, 43: 677. (154)
- Dorn, H. F.: J. chron. Dis. 1955, 1: 638. (158)
- Dorsey, J. M., & E. E. Smucker: Arch. Surg. 1961, 83: 635. (37, 60, 72, 85)
- Doubilet, H., G. Reed, & J. H. Mulholland: J. Amer. med. Ass. 1954, 155: 1570. (14)
- Douglass, B. E., & A. M. Snell: Gastroenterology 1950, 15: 407. (47)
- Douglas, G. W., & W. E. Studdiford Jr.: Amer. J. Obstet. Gynec. 1954, 68: 456. (27)
- Dowdy, G. S. Jr., & G. W. Waldron: Arch. Surg. 1964, 88: 314. (12, 49)
- Draper, N. R., & H. Smith: Applied Regression Analysis. N.Y. 1966. (112, 119, 121, 173)
- Dreifus, L. S., M. D. Rabbino, Y. Watanabe, & E. Tabesh: Amer. J. Cardiol. 1963, 12: 431. (41)
- Dreyer, K., E. Frandsen, & H. Hamtoft: Dan. med. Bull. 1964, 11: 98. (24)
- Dreyer, K., & H. Hamtoft: Dan. med. Bull. 1966, 13: 68. (24)
- Dripps, R. D., & M. V. N. Deming: Ann. Surg. 1946, 124: 94. (32, 34, 77)
- Dripps, R. D., J. E. Eckenhoff, & L. D. Vandam: Introduction to Anesthesia. 2. ed. Philad. 1963. (7)
- Dripps, R. D., A. Lamont, & J. E. Eckenhoff: J. Amer. med. Ass. 1961, 178: 261. (58, 64)
- Driscoll, A. C., J. H. Hobika, B. E. Etsten, & S. Proger: Bull. Tufts-New Engl. med. Cent. 1960, 6: 1. (41, 75)
- Droller, H.: Geriatrics 1955, 10: 239. (24, 49)
- Droller, H. & J. Pemberton: Brit. Heart J. 1953, 15: 199. (35)
- Drugas, T. G., & C. A. Schiff: Arch. Surg. 1954, 68: 612. (16, 32, 63, 93)
- Dütsch, L.: Med. Mschr. 1958, 12: 149. (35)
- Duilio, C., & S. Trocino: Urologia (Treviso) 1964, 31: 382. (38)
- Duncan, G. G., & W. K. Jenson: Amer. J. Cardiol. 1963, 12: 636. (52)
- Dundas, P., & K. V. Hall: Acta chir. scand. 1966, suppl. 357: 82. (32)
- Dunlop, D. M., & L. J. P. Duncan: J. roy. Coll. Surg. Edinb. 1957, 3: 81. (52)
- Dunphy, J. E.: Elective Surgery in Old Age. J. H. Powers (ed.): Surgery of the Aged and Debilitated Patient. Philad. 1968. (48)
- Durham, M. W.: West. J. Surg. 1951, 59: 574. (71)
- Dworken, H. J., H. P. Roth, H. C. Duber, & D. G. Berger: Gastroenterology 1957, 33: 880. (9)
- Dyssel, V.: Ugeskr. Læg. 1963, 125: 1520. (58)

- Eastridge, C. E., F. A. Hughes Jr., & B. E. Greenberg: Amer. Surg. 1967, 33: 700. (26)
- Ecker, M. L., & B. S. Jacobs: Diabetes 1970, 19: 189. (25)
- Eckerström, S.: Acta med scand. 1951, suppl. 250. (36)
- Eckerström, S.: Geront. clin. (Basel) 1960, 2: 210. (51)
- Eckerström, S.: Svenska Läk.-Tidn. 1966, 63: 1272. (40)
- Eckerström, S., & P. Nordqvist: Digitalis induced cardiac Arythmias in old People. Torben Geill on his 70th Birthday. Copenhagen 1966: 63. (41)
- Eckmann, L.: Schweiz. med. Wschr. 1960, 90: 145. (29)
- Eckmann, L.: Schweiz. med. Wschr. 1962, 92: 1474. (28)
- Ederer, F., L. M. Axtell, & S. J. Cutler: Nat. Cancer Inst. Monogr. 1961, 6: 101. (74)
- Edholm, P., & G. Jonsson: Acta chir. scand. 1962, 124: 75. (12)
- Edlund, Y., & O. Olsson: Acta chir. scand. 1956, 111: 481. (34)
- Edlund, Y., & O. Olsson: Acta chir. scand. 1958, 115: 284. (32, 60)
- Edlund, Y., & O. Olsson: Acta chir. scand. 1961, 120: 479. (12)
- Edwards, E. A., N. Tilney, & R. R. Lindquist: J. Amer. med. Ass. 1966, 196: 133. (25)
- Edwards, G., H. J. V. Morton, E. A. Pask, & W. D. Wylie: Anaesthesia 1956, 11: 194. (64)
- Eerland, L. D.: Ned. T. Geneesk. 1960, 104: 560. (17, 18, 72)
- Efroymson, M. A.: Multiple Regression Analysis. A. Ralston & H. S. Wilf (ed): Mathematical Methods for Digital Computers. N.Y. 1960, V: 17. (121, 122)
- Ehnmark, E.: Acta chir. scand. 1939, suppl. 57. (11)
- Eidemiller, L. R., W. C. Awe, & C. G. Peterson: Amer. Surg. 1968, 34: 491. (25)
- Eilertsen, E., & S. Humerfelt: Acta med scand. 1968, 183: 293. (42)
- Eiseman, B., & F. C. Spencer: Circulation 1965, 31: 161. (64)
- Eisenberg, H., T. Mork, & R. R. Connelly: Nat. Cancer Inst. Monogr. 15, 1964: 301. (29)
- Eisenberg, H. B., R. R. M. Geoghagen, & J. E. Walsh: Biometr. Z.schr. 1968, 10: 248. (109)
- Eker, R.: Acta chir. scand. 1963, 126: 636. (29)
- Eker, R., & J. Efskind: Acta chir. scand. 1960, suppl. 264. (28, 29)
- Eklund, G.: Studies of Selection Bias in Applied Statistics. Uppsala 1959. (104, 175)
- Eklund, G., & P. Seeger: Stat. Tidsskr. 1965, 3: 355. (172)

- Eklund, J., & F. Eriksson: Acta chir. scand. 1964, 127: 315. (22)
- Ekman, H.: Acta chir. scand. 1959, suppl. 250. (18)
- Ekman, H., & P. Ödman: Acta chir. scand. 1951, 101: 419. (76, 77)
- Ekström, T.: Acta chir. scand. 1947, 96: 62. (15)
- Elfving, G., & Hästbacka J.: Acta chir. scand. 1965a, 130: 499. (15)
- Elfving, G., & Hästbacka J.: Duodecim (Helsingki) 1965b, 81: 789. (15)
- Eliason, E. L., & C. McLaughlin: Surg. Gynec. Obstet. 1932, 55: 716. (77)
- Elman, R.: Surgical Problems in the Aged. A. I. Lansing (ed), Cowdry's Problems of Ageing. 3. ed. Baltimore 1952. (28, 48, 53)
- Elman, R.: J. Amer. Geriat. Soc. 1955, 3: 85. (71)
- Elveback, L. R., C. L. Guillier, F. R. Keating Jr.: J. Amer. med. Ass. 1970, 211: 69. (97)
- Engh, G., A. J. Bollet, G. Hardin, & W. Parson: J. Bone Jt. Surg. 1968, 50A: 557. (19)
- Engsig-Karup, K. T.: Bibl. Læger 1963, 155: 1. (25, 65)
- Engstrand, L., & O. Friberg: Acta chir. scand. 1945, suppl. 104. (48, 61)
- Enquist, I. F., K. E. Karlson, C. Dennis, S. M. Fierst, & G. W. Shaftan: Ann. Surg. 1965, 162: 550. (32)
- Enslein, K., & P. W. Neurath: Comp. Biomed. Res. 1969, 2: 568. (181)
- Epstein, F. H., T. Francis Jr., N. S. Hayner, B. C. Johnson, M. O. Kjelsberg, J. A. Napier, L. D. Ostrander Jr., M. W. Payne, & H. J. Dodge: Amer. J. Epidem. 1955, 81: 307. (35, 42, 44, 49, 51)
- Erlík, D., A. Valero, J. Birkhan, & I. Gersh: Brit. J. Urol. 1968, 40: 53. (38)
- Ernstene, A. C.: Cleveland Clin. Quart. 1946, 13: 189. (38, 40)
- Eskeland, G.: Lancet 1962, I: 1035. (23)
- Eskeland, G., K. Solheim, & F. Skjörten: Acta chir. scand. 1966, 131: 16. (23, 31, 78, 80)
- Essenhigh, D. M.: Brit. J. Surg. 1968, 55: 175. (14)
- Essen-Möller, E.: Acta psychiat. scand. 1956, suppl. 100. (49)
- Etsten, B., & S. Proger: J. Amer. med. Ass. 1955, 159: 845. (37, 38, 39, 40)
- Evans, D. M. D., M. S. Pathy, N. G. Sanerkin, & T. J. Deeble: Geront. clin. (Basel) 1968, 10: 228. (55)
- Ewing, J.: Amer. J. med. Sci. 1929, 177: 461. (27)
- Ezekiel, M., & K. A. Fox: Methods of Correlation and Regression Analysis. 3. edit., N.Y. 1959, (112, 119, 166, 173)
- Faber, H.: Dansk Kirg. Selsk. Kbh. 1957. (61, 72, 85)
- Fabris, F., G. Tasca, & R. Millini: Acta chir. ital. 1958, 14: 685. (59, 72)

- Fagan, D. G.: Lancet 1964, I: 846. (23)
- Farley, D. M., & J. R. Wolff: J. Amer. Geriat. Soc. 1956, 4: 1. (27)
- Farmer, D. A., & R. H. Smithwick: Angiology 1950, 1: 291. (7, 56)
- Faugh, F. A.: Anesth. Analg. Curr. Res. 1931, 10: 227. (43)
- Feinstein, A. R.: Nature (London) 1966, 209: 241. (202)
- Feinstein, A. R.: Clinical Judgment. Baltimore 1967. (87)
- Feinstein, A. R., & N. Koss: J. clin. Invest. 1966, 45: 1007. (202)
- Feldman, M.: J. Amer. med. Ass. 1948, 136: 736. (9)
- Feldman, M.: Geriatrics 1955, 10: 370. (11)
- Feldstein, M. S.: Brit. J. prev. soc. Med. 1965a, 19: 135. (110, 111)
- Feldstein, M. S.: Operat. Res. Quart. 1965b, 16: 65. (110, 111)
- Feldstein, M. S.: J. roy. stat. Soc. 1966, 129: 61. (110, 166)
- Feltis, J. M. Jr.: Milit. Med. 1967, 132: 34. (33, 54, 58, 60, 82, 109)
- Ferguson, L. K.: Carcinoma of the Stomach. H. L. Bockus: Gastroenterology. 2. ed. vol. 1: 786. Philad. 1963. (29)
- Ferguson, L. K., D. C. Smith, & P. C. Houston: Geriatrics 1949, 4: 341. (16, 17)
- Feruglio, G., H. Sandberg, & S. Bellet: Amer. J. Cardiol. 1960, 5: 477. (71)
- Finkbeiner, J. A., F. Wroblewski, & J. S. LaDue: Amer. J. med. Sci. 1954, 227: 535. (38)
- Finney, D. J.: Trab. Estadist. Invest. operat. 1965, 16: 43. (176)
- Fioretti, P., & A. Adriani: Minerva ginec. 1960, 12: 1042. (27).
- Fiori, W., P. Leonelli, & O. Civai: G. Geront. 1961, 9: 661. (21, 31)
- Firme, C. N., J. R. Paine, & R. W. Egan: Arch. Surg. 1959, 79: 319. (32, 58, 63)
- Fisch, C., P. D. Genovese, R. W. Dijke, W. Laramore, & R. J. Marvel: Geriatrics 1957, 12: 616. (35)
- Fischer, F. J., R. H. Hall, & W. E. Siebert: Surg. Clin. N. Amer. 1959, 39: 1623. (20, 38, 63)
- Fischer-Rasmussen, W., & Å. L. Villumsen: Dan. med. Bull. 1963, 10: 178. (28)
- Fisher, H. C., & H. MacM. White: Arch. Surg. 1951, 63: 536. (13, 60)
- Fisher, R. A.: Ann. Eugen. (London) 1936, 7: 179. (106, 107)
- Fisher, R. A.: The Design of Experiments. 8. ed. London 1966. (5, 172)
- Fitts, W. T. Jr., H. B. Lehr, S. Schor, & B. Roberts: Surg. Gynec. Obstet. 1959, 108: 7. (20, 21)
- Flake, T. M., & C. G. Johnston: Geriatrics 1960, 15: 817. (16)
- Flannery, W. E.: J. Amer. Geriat. Soc. 1957, 5: 595. (12, 32)
- Flatmark, A. L.: Acta chir. scand. 1964, suppl. 344. (22)
- Fleming, R. G., & A. M. Snell: Amer. J. dig. Dis. 1942, 9: 115. (47)

- Fletcher, C. M.: Amer. Rev. resp. Dis. 1959, 80: 483. (44)
- Flint, F. J., & S. M. Richards: Brit. med. J. 1956, II: 1537. (50)
- Florey, C. du V.: J. chron. Dis. 1970, 23: 93. (92)
- Flowers, B. H. (ed.): Report of a Joint Working Group on Computers for Research. London 1966. (176)
- Foged, J., & T. Geill: Hospitalstidende 1936, 79: 1177. (37)
- Foged, J., & T. Geill: Acta chir. scand. 1937, 79: 35. (38, 41, 75)
- Foght-Nielsen, V.: Månedsskr. prakt. Lægegern. 1955, 33: 163. (43, 61, 85)
- Forsythe, A., R. Greenberg, & E. Hon: Computers biomed. Res. 1969, 2: 307. (108)
- Foss, H. L., & J. H. Kupp: Surg. Gynec. Obstet. 1930, 51: 798. (77)
- Foster, J. H., D. F. Hickok, & J. E. Dunphy: Surg. Gynec. Obstet. 1963, 117: 257. (32, 61)
- Foster, J. H., T. K. Hunt, & J. E. Dunphy: Brit. J. Surg. 1964, 51: 757. (10, 11, 32)
- Fox, T. T., J. Klements, & E. E. Mandel: Ann. intern. Med. 1942, 17: 236. (35)
- Fraenkel, G. J., & S. C. Truelove: J. Amer. Geriat. Soc. 1956, 4: 415. (10, 32)
- Frangakis, E. K.: J. Bone Jt. Surg. 1966, 48B: 17. (22)
- Frank, C. W.: Bull. N.Y. Acad. Med. 1968, 44: 900. (36)
- Franksson, C.: Acta chir. scand. 1950, suppl. 151. (28)
- Fraser, J. G., P. R. Ramachandran, & H. S. Davis: J. Amer. med. Ass. 1967, 199: 318. (39)
- Fraser, R. W., & J. P. West: Ann Surg. 1949, 129: 299. (32)
- Frederiksen, T., I. Grewald, J. B. Hansen, H. Jensenius, K. Langberg, & F. U. Nielsen: Acta chir. scand. 1967, 133: 369. (20, 22, 23)
- Freeman, J. T. (ed.): Clinical Features of the Older Patient. Springfield 1965: 1. (31)
- Fretheim, B.: Acta chir. scand. 1948, 96: 345. (28)
- Freund, R. J., R. W. Vail, & C. W. Clunies-Ross: J. Amer. stat. Ass. 1961, 56: 98. (173)
- Freyberg, R. H., & M. D. Levy Jr.: J. Amer. med. Ass. 1948, 137: 1190. (19)
- Friedberg, C. K., & A. N. Unger: The Natural History of Coronary Heart Disease. An. N. Brest, & J. H. Moyer (ed.): Atherosclerotic Vascular Disease. N.Y. 1967: 300. (36)
- Friedberg, R., R. Dybkær, & H. Poulsen: Dan. med. Bull. 1960, 7: 1. (36)
- Friedenberg, Z. B., & D. Baird: J. Trauma 1970, 10: 51. (22)
- Friedman, A. I.: Geriatrics 1960, 15: 487. (10)

- Friedman, G. D., W. B. Kannel, & T. R. Dawber: J. chron. Dis. 1966, 19: 273. (11, 12)
- Fromer, J. L.: Surg. Clin. N. Amer. 1954, 34: 627. (44)
- Frost, A. C. G.: Amer. J. Obstet. Gynec. 1950, 60: 489. (27, 43)
- Fry, H. J. H.: Brit. J. Surg. 1964a, 51: 837. (45, 77)
- Fry, J.: Brit. med. J. 1964b, II: 809. (9)
- Fryjordet, A. Jr.: Nord. Med. 1962, 68: 1419. (19)
- Galbraith, W. W.: Proc. roy. Soc. Med. 1948, 41: 73. (18)
- Gallagher, W. B.: Amer. J. Surg. 1960, 100: 407. (14)
- Galloway, J. A., & C. R. Shuman: Amer. J. Med. 1963, 34: 177. (52)
- Games, P. A., & G. R. Klare: Elementary Statistics. N.Y. 1967, (112)
- Gammelgaard, A.: Nord. Med. 1950, 44: 1444. (18)
- Garceau, A. J.: New Engl. J. Med. 1964, 271: 1173. (47)
- Garcia, J. E., S. L. Middleton, & A. E. Anderson: New Orleans med. surg. J. 1952, 104: 715. (31, 38, 39, 43, 61, 62)
- Gardner, B., & I. D. Baronofsky: Surgery 1959, 45: 389. (10, 60)
- Gardner, E. K.: Anaesthesia 1958, 13: 406. (18)
- Gavey, C. J.: Lancet 1949, I: 725. (43, 44)
- Gedicke, K.-H., & W. Prager: Bruns' Beitr. klin. chir. 1966, 212: 16. (28)
- Gehan, E. A.: Nat. Cancer Inst. Monogr. 1960, 3: 51. (109, 198)
- Geigy Documenta: Wissenschaftliche Tabellen. 6 ed. Basel 1960. (92, 118)
- Geill, T.: Månedsskr. prakt. Lægegern. 1958, 36: 280. (50)
- Geill, T.: J. Geront. 1959, 14: 59. (40, 89)
- Geill, T., & H. K. Lassen: Acta chir. scand. 1937, 79: 145. (76)
- Geisthövel, W., H. Degenhard, & A. Kirchhoff: Die Chirurgie der Krankheiten des höheren Lebensalters und des Greisenalters. 2. ed., Stuttgart 1957. (17, 32)
- Gemählich, M., & K. T. Krautwig: Z. Alternsforsch. 1961, 15: 106. (31, 72)
- Georg, H., & P. Ehlers: Anaesthesist 1957, 6: 104. (85)
- Gerson, G.: Brit. J. Anaesth. 1969, 41: 967. (45)
- Gertler, M. M., A. L. Finkle, P. B. Hudson, & E. G. Neidle: Surg. Gynec. Obstet. 1954, 99: 441. (39)
- Gertler, M. M., M. A. Woodbury, L. G. Gottsch, P. D. White, & H. A. Rusk: J. Amer. med. Ass. 1959, 170: 149. (108)
- Gertz, T. C.: Om Resultaterne af Galdestensoperationer. Kbh. 1946. (12, 32)
- Gibbs, N. M.: Brit. J. Surg. 1957, 45: 209. (79)
- Giebel, M. G., & H. P. Gohde: Mschr. Unfallheilk. 1958, 61: 161. (24)
- Gierdal, M., & G. Butters: Zbl. Gynäk. 1958, 80: 1846. (27)
- Gila, G.: Minerva ortop. 1956, 7: 649. (21)
- Gilbertson, A. A., & T. B. Boulton: Anaesthesia 1967, 22: 607. (56)

- Gilchrist, A. R.: J. roy. Coll. Surg. Edinb. 1961, 6: 159. (31, 34, 41, 43)
- Gilchrist, R. K., & F. A. dePeyster: J. Amer. med. Ass. 1956, 160: 1375.
(58)
- Gillesby, W. J., & C. M. O'Reilly: Amer. Surg. 1956, 22: 1186. (15)
- Gillmann, H., & W. Vogel: Dtsch. med Wschr. 1955, 80: 283. (35)
- Gitlitz, I.: J. Amer. Geriat. Soc. 1956, 4: 896. (49)
- Gjørup, S., & J. Steensberg: Ugeskr. Læg. 1964, 126: 603. (155)
- Glenn, F.: Surgery 1948, 23: 397. (14)
- Glenn, F.: Bull. N.Y. Acad. Med. 1956, 32: 559. (16)
- Glenn, F.: Surg. Gynec. Obstet. 1959, 109: 591. (12, 32)
- Glenn, F.: J. Amer. Geriat. Soc. 1963, 11: 622. (38, 44, 47, 52)
- Glenn, F.: Geriatrics 1965, 20: 728. (14)
- Glenn, F.: Surg. Gynec. Obstet. 1967, 124: 974. (32)
- Glenn, F., & D. M. Hays: Surg. Gynec. Obstet. 1952, 94: 283. (48, 65)
- Glenn, F., & D. M. Hays: Surg. Gynec. Obstet. 1955, 100: 11. (12, 13, 32)
- Glenn, F., & B. Thorbjarnarson: Gallbladder and Biliary Tract.
F. Glenn, S. W. Moore J. M. Beal: Surgery in the Aged. N.Y. 1960: 310 (12)
- Godske, C. L.: Statistikk i Forskning og Praksis. Bergen 1966. (112)
- Goldberg, A. H., H. M. Maling, & T. E. Gaffney: Anesthesiology 1962, 23:
207. (41)
- Goldberger, A. S.: Econometric Theory. N.Y. 1964. (112, 165, 166)
- Goldberger, A. S., & D. B. Jochems: J. Amer. stat. Ass. 1961, 56: 105.
(173)
- Goldblatt, P. B., M. E. Moore, & A. J. Stunkard: J. Amer. med. Ass. 1965,
192: 1039. (53)
- Goldenberg, I. S.: Geriatrics 1955, 10: 324. (15)
- Goldner, J. C., G. H. Payne, F. R. Watson, & H. M. Parrish: Amer. J.
med. Sci. 1967, 253: 129. (49)
- Goldstein, A. Jr., & A. S. Keats: Anesthesiology 1970, 33: 130. (7, 62, 64,
65, 160)
- Goldstein, M. S., C. L. Beye, M. Bonfiglio, & S. E. Ziffren: J. Amer. Geriat.
Soc. 1956, 4: 75. (21)
- Goldstein, M. S., C. L. Beye, & S. E. Ziffren: J. Amer. Geriat. Soc. 1953,
1: 205. (16)
- Goligher, J. C., & F. G. Smiddy: Brit. J. Surg. 1957, 45: 270. (29)
- Golodner, H., L. J. Morse, & A. Angrist: Surgery 1945, 18: 418. (20)
- Gomand, L., J. Vanderbroucke, & J. de Groote: T. Gastro-ent. 1966, 9:
594. (13)
- Goodstein, R. L.: Boolean Algebra. Oxford 1963. (202)
- Gordh, T.: Proc. roy. Soc. Med. 1950, 43: 367. (34, 53, 62)

- Gordon, T., & A. M. Waterhouse: J. chron. Dis. 1966, 19: 1089. (35, 42, 91)
- Gormsen, J., A. Andersen, & A. Gammelgaard: Acta chir. scand. 1961, 120: 380. (18)
- Gormsen, J., & B. F. Haxholdt: Acta chir. scand. 1960, 120: 121. (20, 81)
- Gossling, H. R., & J. H. Hardy: J. Trauma 1969, 9: 423. (22)
- Gottlieb, M. L.: U. S. Naval Med. Bull. 1946, 46: 663. (55)
- Gower, J. C.: Statistician 1967, 17: 13. (106)
- Gräsbeck, R., & J. Fellman: Scand. J. clin. Lab. Invest. 1968, 21: 193. (97)
- Grassberger, A.: Arch. chir. neerl. 1953, 5: 180. (15, 32)
- Gray, S. W., J. E. Skandalakis, W. E. Mitchell, W. P. Nicolson Jr., & F. W. McRae: Surgery 1961, 49: 143. (28, 29)
- Green, G.: Fluothane und die Leber. O. H. Just (ed.): Leberfunktion und operativer Eingriff. Stuttgart 1964: 2. (48)
- Greenberg, B. G., & H. B. Wells: Amer. J. publ. Hlth. 1963, 53: 594. (108, 198)
- Greene, B. A., & S. Berkowitz: Anesthesiology 1953, 14: 166. (45)
- Greene, W. W.: Amer. J. Surg. 1969, 118: 541. (16)
- Greppi, E.: G. Geront. 1959, suppl. 20: 9. (52)
- Grindlay, J. H.: Proc. Mayo Clin. 1940, 15: 121. (38)
- Grivaux, M., & R. Barraine: Coeur Méd. intern. 1965, 4: 35. (39)
- Grizzle, J. E.: J. chron. Dis. 1964, 17: 127. (107)
- Grönberg, A., T. Larsson, & J. Jung: Acta med. scand. 1967, suppl. 477. (51)
- Gross, H.: Die Cholelithiasis. Jena 1966. (11)
- Guarini, L., & N. Piceto: G. ital. Chir. 1965, 21: 115. (37, 41, 43, 53)
- Gudwin, A. L., C. R. Goldstein, J. D. Cohn, & L. R. M. Del Guercio: Ann. Surg. 1968, 168: 183. (42)
- Gudwin, A. L., C. R. Goldstein, J. D. Cohn, & L. R. M. Del Guercio: Surg. Forum 1967, 18: 167. (42)
- Gütgemann, A.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1967, 319: 25. (50)
- Guillen, J., & J. A. Aldrete: Amer. J. Surg. 1970, 120: 760. (17)
- Guiney, E. J., P. J. Morris, & G. A. Donaldson: Arch. Surg. 1966, 92: 47. (33, 34, 41, 58)
- Gundersen, P.: Nord. Med. 1955, 53: 565. (33)
- Gusterson, F. R.: Lancet 1945, II: 431. (45)
- Guth, G., & G. Zorn: Zbl. Chir. 1957, 82: 296. (55)
- Gøtzsche, H., & V. Posborg Petersen: Acta med. scand. 1958, 161: 383. (53)
- Haagensen, C. D., & A. P. Stout: Ann. Surg. 1942, 116: 801. (62)

- Haakenaasen, A.: J. Oslo Cy Hosp. 1968, 18: 85. (79)
- Häger, K., & P. Hall: Cardiac Patient as Surgical Risks. Studies in Surgery. Dedicated to Helge B. Wulff. Malmö 1963. (31, 37, 38, 41, 43, 53)
- Hällén, J., & H. Krook: Acta med.scand. 1963, 173: 479. (47)
- Hällén, J., & J. Nordén: J. chron. Dis. 1964, 17: 951. (47)
- Hafnia's vægt-tavle (92)
- Hagan, W. H., & J. E. Rhoads: Surg. Gynec. Obstet. 1953, 96: 226. (17)
- Hagnell, O.: Nord. Med. 1954, 51: 737. (155)
- Haimovici, H.: Angiology 1950, 1:20. (25)
- Hald, A.: Statistical Theory with Engineering Applications. N.Y. 1952. (109, 112, 117, 155, 173)
- Haley, H. B. Jr., & M. B. Williamson: Surg. Clin. N. Amer. 1962, 42: 15. (33)
- Halkier, E., & J. Skafte Jensen: Ugeskr. Læg. 1967, 129: 1459. (30)
- Hall, P., O. Engkvist, C. Mellner, & T. Danielsson: Patienten och Data-maskinen. Stockh. 1965. (155)
- Halnan, K. E.: Cancer (Philad.) 1966, 19: 1934. (29)
- Hamaker, H. C.: Stat.neerl. 1962, 16: 31. (121)
- Hamburger, J.: Acta chir. belg. 1961, 60: 635. (46, 57)
- Hamilton, B. E.: Surg. Clin. N. Amer. 1926, 6: 637. (38)
- Hamilton, J. E., P. J. Harbrecht, R. E. Robbins, & J. L. Noland: Surg. Gynec. Obstet. 1965, 121: 545. (11,32)
- Hamilton, W. K.: Anesthesiology 1961, 22: 708. (33, 34, 54, 76)
- Hammersley, J. M., & D. C. Handscomb: Monte Carlo Methods. Methuen, London 1960. (204)
- Hammond, G., & J. B. Cady: Surg. Clin. N. Amer. 1948, 28: 1371. (21)
- Hampton, O. P. Jr., E. P. Holt Jr., & J. Nishi: J. Trauma 1962, 2: 209. (20)
- Hangos, G., & R. Thurzó: Geront. clin. (basel) 1961, suppl. ad vol. 3: 55. (15)
- Hannigan, C. A., F. Wroblewski, W. H. Lewis Jr. & J. A. LaDue: Amer. J. med. Sci. 1951, 222: 628. (33, 39, 43, 61)
- Hansen, J. L.: Acta path. microbiol. scand. 1944, 21: 731. (27)
- Hansen, J. L., A. Boehm, H. B. Rasmussen, & E. Ratjen: Bibl. Læger 1946: 241. (32, 54, 56)
- Hansen, N., & F. O. Neidhardt: Ugeskr. Læg. 1970, 132: 1709. (20)
- Hansen, P. F., & T. Geill: Dansk kirg. Selsk., Kbh. 1957. (25)
- Hansen, S.: Ugeskr. Læg. 1922, 84: 405. (11)
- Hanssen, P.: Acta med. scand. 1946, suppl. 178. (51)
- Hansson, J.: The Leg Amputee. Copenhagen 1964. (24, 25)

- Harbitz, H. F.: Norsk Mag. Lægevidensk. 1938, 99: 287. (17)
- Harbitz, H. F., & A. Haakenaasen: Acta chir. scand. 1960, 119: 171. (28, 29)
- Harbitz, H. F., & A. Jervell: Acta chir. scand. 1938, 81: 64. (40)
- Harbitz, H. F., & F. L. Sandvig: Acta chir. scand. 1960, suppl. 253: 118. (15)
- Hargadon, E. J., & J. R. Pearson: J. Bone Jt. Surg. 1963, 45B: 305. (23)
- Harman, H. H.: Modern Factor Analysis. Chicago 1960 (106)
- Harris, J., R. Bargmann, C. Braucher & E. Booth: Amer. J. pharm. Educ. 1970, 34: 8 (107)
- Harris, J. G. Jr.: Behav. Sci. 1963, 8: 324. (181)
- Harris, R.: Hypertension. J. T. Freeman (ed.): Clinical Features of the Older Patient. Springfield 1965: 124. (91)
- Harris, T. A. B.: Brit. J. Anaesth. 1942, 18: 11. (45, 62, 77)
- Harrison, G. G.: Sth. Afr. Med. J. 1968, 42: 544. (64)
- Harsaae, E.: Statistisk Forsøgsmetodik og dens anvendelse i industrielt forsøgsarbejde. Vol 2, Kbh. 1966. (112)
- Hartmann, H.: Dtsch. med. Wschr. 1964, 89: 1586. (33, 54, 81)
- Hartroft, W. S.: Bull. N.Y. Acad. Med. 1960, 36: 313. (52)
- Hartzell, J. B., J. M. Winfield, & J. L. Irvin: J. Amer. med. Ass. 1941, 116: 669. (57)
- Harvey, N. A.: N.Y. St. J. Med. 1965, 65: 871. (176)
- Haschek, H., & H. Pum Urol. int. (Basel) 1963, 15: 52. (18)
- Haschek, H., & H. J. Reuter: Urol. int. (Basel) 1968, 23: 454. (18)
- Haschek, H., & F. Schumann: Todesfälle nach suprapubischer Prostatektomie. Proceed. 7. intern. Congr. Geront. 1966: 8: 355. (18)
- Hasner, E.: Dan. med. Bull. 1962, 9: 80. (18)
- Hasse, W., & D. Cassau: Dtsch. med. J. 1959, 10: 336. (85)
- Haubrich, W. S.: Complications of Peptic Ulcer Disease. H. L. Bockus: Gastroenterology. 2.ed. Philad. 1963, vol 1: 565. (32, 34, 59, 63)
- Haug, C. A. & W. A. Dale: Arch. Surg. 1952, 64: 421. (34, 60, 65, 71, 77)
- Haxhe, J. J.: Acta chir. belg. 1965a, suppl. 2: 89. (31, 33)
- Haxhe, J. J.: Acta chir. belg. 1965b, suppl. 2: 111. (54)
- Haxhe, J. J.: Acta chir. belg. 1965c, suppl. 2: 141. (57)
- Haxhe, J. J.: Acta chir. belg. 1965d, suppl. 2: 154. (39)
- Haxhe, J. J.: Acta chir. belg. 1965e, suppl. 2: 170. (46)
- Hay, A. W. S.: Canad. med. Ass. J. 1940, 43: 531. (18, 60, 71)
- Hayes, M. A.: J. Amer. Geriat. Soc. 1955, 3: 146. (13)
- Hayhoe, F. G. J., D. Quaglino, & R. Doll: The Cytology and Cytochemistry of acute Leukaemias. Lond. 1964. (106, 107)

- Hays, D. M., & F. Glenn: J. Amer. Geriat. Soc. 1955, 3: 21. (14)
- Healy, M. J. R.: Brit. med. Bull. 1968a, 24: 210. (97)
- Healy, M. J. R.: J. roy. stat. Soc. 1968b, 131A: 316. (126)
- Hedri, A.: XVI. Congr. int. Surg. Soc., Copenhagen 1955. (65, 71)
- Hegemann, G.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1959, 292: 23. (31, 43, 53, 54, 63, 64, 160)
- Heilbrunn, A., & C. A. Hardin: J. thorac. cardiovasc. Surg. 1963, 46: 13. (26, 32, 38)
- Heim, U., R. Lanz, A. Nussbaumer, M. Y. Peter, & O. Ramser: Schweiz. med. Wschr. 1969, 99: 169. (73)
- Heinrich, F.: Bruns' Beitr. klin. Chir. 1957, 194: 350. (33)
- Heinrich, P., & M. Hille: Bruns' Beitr. klin. Chir. 1968, 216: 431. (11)
- Helander, S., & M. Levander: Acta med. scand. 1959, 163: 289. (36)
- Henderson, E. F.: Arch. Surg. 1927, 15: 231. (33, 54)
- Henderson, L. L.: Med. Clin. N. Amer. 1962, 46: 891. (44)
- Henneberg, U., & H. von Bramann: Der alte Patient und des Narkoserisiko. Proceed. 7. int. Congr. Geront. 1966, 8: 387. (73)
- Henriksen, S., A. Nielsen, J. S. Lund, E. Undén, T. Vilstrup, & F. Zachariae: Ugeskr. Læg. 1965, 127: 890. (17, 85, 155)
- Henschke, U. K., & B. J. Flehinger: Cancer (Philad.) 1967, 20: 1819. (206)
- Hentschel, M., & O. Mahjoub: Chirurg 1968, 39: 356. (54)
- Hepper, N. G. G., & P. E. Bernatz: Dis. Chest. 1960, 37: 298. (26)
- Herbert, E., & S. Jacobson: Brit. J. Psychiat. 1966, 112: 589. (50)
- Herbst, H. H., & Y. B. Bickel: Int. Anaesth. Clin. 1964, 3: 19. (44)
- Hermann, R. E., A. E. Rodriguez, & L. J. McCormack: J. Amer. med. Ass. 1966, 196: 1039. (48)
- Herold, W.: Biomet. Zschr. 1969, 11: 123. (205)
- Herron, P. W., J. E. Jesseph, & H. N. Harkins: Ann. Surg. 1960, 152: 686. (10, 13, 16, 60, 72).
- Herzog, H.: Schweiz. med. Wschr. 1962, 92: 1464. (44)
- Hess, W.: Gastroenterologia (Basel) 1955, 84: 275. (17, 31, 60)
- Hickman, J., H. Livingstone, & M. E. Davies: Arch. Surg. 1935, 31: 917. (38)
- Hilden, T., K. Iversen, F. Raaschou, & M. Schwartz: Ugeskr. Læg. 1961, 123: 867. (36)
- Hill, A. B.: Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine. Lond. 1962. (172)
- Hill, A. B.: Principles of Medical Statistics. 8. ed. Lond. 1966. (12, 155)
- Hill, E. C., & R. W. Hoag: Surg. Gynec. Obstet. 1957, 104: 167. (27)

- Hills, M.: Appl. Stat. 1967, 16: 237. (107)
- Himler, L. E.: Factors Influencing Prognosis in Psychiatric Illness of the Aged. 3. Congr. int. Ass. Geront. Lond. 1954. (50)
- Hinchey, J. J., & P. L. Day: J. Bone Jt. Surg. 1964, 46A: 223. (20)
- Hirohata, T., B. MacMahon, & H. F. Root: Diabetes 1967, 16: 875. (51)
- Hiss, R. G., K. H. Averill, & L. E. Lamb: Amer. J. Cardiol. 1960, 6: 178. (89)
- Hoch-Ligeti, C.: J. Amer. Geriat. Soc. 1963, 11: 403. (49)
- Hoel, P. G.: Introduction to Mathematical Statistics. 3. ed. N.Y. 1966. (112)
- Höyer, A.: Acta chir. scand. 1957, 113: 282. (32, 63)
- Hoffmann, V., H. W. Knipping, W. Bolt, H.-E. Posth, H. Valentin, & N. Tietz: Med. Klin. 1957, 52: 611. (10, 32)
- Hofmeister, F. J., & A. Boyd: Geriatrics 1959, 14: 46. (27)
- Hogben, L.: Statistical Theory. George Allen Unwin, London 1957. (174)
- Hollifield, G., & W. Parson: Amer. J. Clin. Nutr. 1959, 7: 127. (52)
- Hollingsworth, T. H.: J. roy. stat. Soc. 1959, 122A: 221. (109)
- Holstad, H. A.: J. Oslo Cy Hosp. 1962, 12: 113. (9, 10)
- Hormozi, A., & W. Mahringer: Med. Mschr. 1965, 19: 174. (31, 60)
- Horn, G.: Brit. med. J.: 1956, II: 732 (11)
- Horowitz, B.: Surg. Gynec. Obstet. 1966, 123: 565. (22)
- Horst, P.: J. experim. Educ. 1934, 2: 254. (121)
- Horstmann, P.: Ugeskr. Læg. 1950, 112: 1437. (51)
- Horwitz, A.: J. Amer. med. Ass. 1956, 161: 1119. (12)
- Hospital Survey of Denmark. Kbh. 1959. (85)
- Hotchkiss, W. S.: J. Amer. med. Ass. 1960, 173: 244. (64)
- Houge, N. H.: Acta psychiat. (Kbh.) 1950, 25: 377. (155)
- Howell, T. H.: Geriatrics 1949, 4: 281. (42)
- Howell, T. H.: Geriatrics 1965, 20: 871. (64)
- Howell, T. H.: J. Amer. Geriat. Soc. 1966, 14: 41. (64)
- Howell, T. H., & A. P. Piggot: Geriatrics 1955, 10: 428. (36)
- Howell, T. H., & A. P. Piggot: Geriatrics 1958, 13: 176. (27)
- Howie, J. G. R.: Lancet 1966, II: 1334. (15, 32, 34)
- Hubbell, D. S., W. K. Barton, & O. D. Solomon: Surg. Gynec. Obstet. 1960, 110: 289. (15)
- Huber, K.: Münch. med. Wschr. 1966, 108: 301. (59)
- Hügin, W.: Klin. Med. 1965, 20: 189. (155)
- Huff, D.: Hvordan man lyver med statistik. Kbh. 1964. (174)
- Hughes, E. S. R.: Brit. J. Surg. 1966, 53: 593. (16)

- Hughes, F., & S. S. Lambeth: Surgery 1945, 17: 533. (17, 77)
- Hughes, W. L., J. M. Kalbfleisch, E. N. Brandt Jr., & J. P. Costiloe: Arch. intern. Med. 1963, 111: 338. (108)
- Huhti, E.: Ann. Med. intern. Fenn. 1966, 55: 99. (44)
- Hultborn, K. A.: Acta chir. scand. 1952, suppl. 172. (32)
- Humerfelt, S. B.: An Epidemiological Study of High Blood Pressure. Bergen 1963. (35, 42)
- Hunter, G. A.: Brit. J. Surg. 1969, 56: 229. (22)
- Hvidberg Hansen, A., & J. Spotoft: Nord. Med. 1966, 76: 1251. (20)
- Iason, A. H.: J. Amer. Geriat. Soc. 1956, 4: 242. (17)
- Ibach, J. R. Jr., H. A. Hume, & W. H. Erb.: Surg. Gynec. Obstet. 1968, 126: 523. (60)
- Ibrahim, M. A., D. L. Sackett, S. Kantor, & W. Winkelstein Jr.: J. chron. Dis. 1968, 20: 931. (178)
- Ibsen, B.: Necrosis Capitis Femoris post Fracturam Colli Femoris veri et Fracturam Pertrochantericam. Kbh. 1951. (20, 21, 23)
- Ibsen, B., & J. E. Poulsen: Nord. Med. 1961, 65: 31. (52)
- Ignatius, J. A., & G. F. Madding: Gastroenterology 1958, 34: 694. (13, 58)
- Inberg, M. V., T. M. Scheinin, & E. A. Vääntinen: J. cardiovasc. Surg. 1970, 11: 114 (25)
- Ingerslev, M.: Ugeskr. Læg. 1946, 47: 1313. (15)
- Ingold, R.: Helv. chir. Acta 1964, 31: 590. (22)
- Irmer, W.: Zbl. Chir. 1957, 82: 729. (38, 39)
- Irnell, L., & J. Kiviloog: Scand. J. resp. Dis. 1968, suppl. 66 (109)
- Isermann, H.: Ergebnisse der Alterschirurgie an einem mittleren Krankenhaus, Marburg 1959. (59, 60, 61)
- Iskrant, A. P.: Amer. J. publ. Hlth. 1968, 58: 485. (24)
- Iversen, H.-G., & J. Larsen: Ugeskr. Læg. 1969, 131: 593. (18)
- Iversen, M., S. Jørgensen, & O. Povlsen: J. Urol. (Baltimore) 1955, 73: 1075. (18, 38, 41)
- Jackson, E. C.: Biometrics 1968, 24: 835. (97)
- Jackson, F. C., E. B. Christophersen, W. W. Peternel, & B. Kirimli: Surg. Clin. N. Amer. 1968, 48: 907. (47, 48)
- Jacquez, J. A., F. J. Mather, & C. R. Crawford: Biometrics 1968, 24: 607. (164)
- Järvinen, K. A. J., & A. Kahanpää: Duodecim (Helsingki) 1960, 76: 248. (41)
- Jahnke, K., A. Breitbach, & H. Blank: Internist (Berl.) 1962, 3: 185. (51)
- Jansen, K.: Amputation: Frequency and Cause. Prosthetics Int. Copenhagen 1960: 105. (24)
- Jansen, K., & J. Rasmussen: Acta chir. scand. 1963, 125: 508. (20)

- Jeannet, E.: Helv. chir. Acta 1969, 36: 264. (22)
- Jensen, H.-E., J. Nielsen, & I. Balslev: Ann. Surg. 1970, 171: 107 (30)
- Jensen, O. Ø.: Ugeskr. Læg. 1948, 110: 837. (155)
- Jensen, R. A.: Acta chir. scand. 1952, 103: 263. (33, 78)
- Jensenius, H.: Acta chir. scand. 1956, 111: 322. (23)
- Jensenius, H.: Statistisk Undersøgelse af Ulykkestilfælde behandlet på Odense Amts og Bys sygehus. Bibl. Læger, særtryk 1957. (85)
- Jepsen, O. B., S. O. Larsen, & V. F. Thomsen: Acta chir. scand. 1969, suppl. 396: 80. (33)
- Jönsson, G.: Acta chir. scand. 1966, suppl. 357: 59. (18)
- Johann, G.: Fortschritte der Alterschirurgie. Würzburg 1959. (155)
- Johansen, C.: Hospitalstidende 1937, 80: 1191. (40)
- Johansson, S.: Brit. med. J. 1937, II: 361. (21)
- Johansson, S. H.: Acta Soc. Med. upsalien. 1964a, 69: 125. (19, 23, 51)
- Johansson, S. H.: Bull. Soc. int. Chir. 1964b, 23: 167. (23)
- Johnson, N. A.: Ment. Hyg. (N.Y.) 1946, 30: 431. (155)
- Johnson, N. P., & H. M. Livingstone: Geriatrics 1952, 7: 189. (38, 43, 52, 77)
- Johnston, J.: Econometric Methods. N.Y. 1963. (112, 119, 164, 165, 166, 177)
- Jokipii, S. G., & A. E. Heino: Ann. Med. intern. Fenn. 1963, suppl. 40: 13. (27)
- Jones, F. A.: Gastroenterology 1956, 30: 166. (9)
- Josephson, B., & G. Dahlberg: Scand. J. clin. Lab. Invest. 1952, 4: 216. (47)
- Joske, R. A., E. G. Saint, F. J. Bromilow, & E. S. R. Hughes: Med. J. Aust. 1954, 473. (11)
- Joslin, E. P.: Obesity and Diabetes. E. P. Joslin, H. F. Root, P. White, og A. Marble: The Treatment of Diabetes Mellitus. 10.ed. Lond. 1959a: 64. (52)
- Joslin, E. P.: The Definition, Diagnosis, Classification, Symptomatology and Prognosis of Diabetes. E. P. Joslin, H. F. Root, P. White, & A. Marble: The Treatment of Diabetes Mellitus. 10.ed. Lond. 1959b: 229. (51)
- Joslin, E. P., & L. P. Krall: The incidence of Diabetes. E. P. Joslin, H. F. Root, P. White & A. Marble: The Treatment of Diabetes Mellitus. 10.ed. Lond. 1959: 30. (51)
- Juergens, J. L., N. W. Barker, & E. A. Hines Jr.: Circulation 1960, 21: 188. (25)
- Juler, G. L., E. A. Stemmer, & J. E. Connolly: J. thoracic-cardiovasc. Surg. 1969, 58: 352. (41)

- Julin, A., & L. Wilhelmsen: Scand. J. resp. Dis. 1967, 48: 330. (44)
- Jung, A.: Progr. méd. (Paris) 1958, 86: 3. (31)
- Jurczyk, W., K. Stengert, & R. Krzywinsky: Anaesthesist 1965, 14: 221. (17, 33, 76, 77)
- Juusela, E.: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1962, suppl. 111. (32)
- Jørgensen, F., & K. Müller: Dan. med. Bull. 1966, 13: 58. (12)
- Kåe, S.: Acta radiol. (Stockh.) 1948, 29: 475. (28)
- Kagan, A., T. R. Dawber, W. B. Kannel, & N. Revotskie: Fed. Proc. suppl. II ad vol. 21: 52. (53)
- Kahn, H. A., J. B. Herman, J. H. Medalie, H. N. Neufeld, E. Riss, & U. Goldbourt: J. chron. Dis. 1971, 23: 617. (65)
- Kaij, K.: Svenska Läk.-Tidn. 1959, 56: 1437. (81)
- Kallner, G., & J. J. Groen: J. chron. Dis. 1968, 21: 25. (65)
- Kannel, W. B., T. R. Dawber, A. Kagan, N. Revotskie, & J. Stokes III: Ann. intern. Med. 1961, 55: 33. (43, 53)
- Kantor, S., & W. Winkelstein Jr.: Amer. J. Epidem. 1969, 90: 201. (205)
- Kapel, O., H. Haldbo, G. Rønn, & B. L. Sørensen: Trafikulykkestilfælde i social-medicinsk og kirurgisk belysning. Lund 1957: 114. (31)
- Karl, R. C., & F. Glenn: J. Amer. Geriat. Soc. 1955, 3: 667. (58)
- Katz, S., K. G. Heiple, T. D. Downs, A. B. Ford, C. P. Scott: Surg. Gynec. Obstet. 1967, 124: 1219. (20)
- Kaufman, B. J., M. H. Ferguson, & R. M. Cherniack: J. clin. Invest. 1959, 38: 500. (53)
- Kay, D. W. K., & M. Roth: Lancet 1955, II: 740. (50)
- Kay, D. W. K., V. Norris, & F. Post: J. ment. Sci. 1956, 102: 129. (50)
- Kay, S.: Surg. Gynec. Obstet. 1963, 117: 167. (28)
- Keats, A. S.: Amer. J. Cardiol. 1963, 12: 330. (7, 154)
- Kelly, G. G., A. Silbergleit, E. M. Berkas, J. M. Caputo, & W. Bromme: J. Urol. (Baltimore) 1964, 92: 215. (18)
- Kemp, T., & A. Nielsen: Statistik for Medicinere. 2. udg. Kbh. 1964. (112, 156)
- Kendall, M. G.: Biometrika 1951, 38: 11. (167)
- Kendall, M. G.: Rank Correlation Methods. 2. ed. Lond. 1955. (204)
- Kendall, M. G.: A Course in Multivariate Analysis. Lond. 1957. (106, 112)
- Kendall, M. G., & W. R. Buckland: A Dictionary of Statistical Terms. 2. ed. Edinb. 1967. (106)
- Kendall, M. G., & A. Stuart: The Advanced Theory of Statistics. Vol. 2, Lond. 1961. (112, 174)
- Kennedy, J. A., & H. Bakst: Bull. N.Y. Acad. Med. 1966, 42: 811. (51)

- Kennedy, J. C., M. McFarlane, & A. D. McLachlin: J. Bone Jt. Surg. 1957, 39B: 451. (21)
- Kerkhof, A. C.: Minn. Med. 1959, 42: 558. (40)
- Kerminen, T., P. Siltanen, & L. Telivuo: Thoraxchirurgie 1966, 14: 57. (52)
- Kern, H. M.: Amer. J. Surg. 1951, 82: 479. (25)
- Kerr, A. S.: Geront. clin. (Basel) 1963, 5: 77. (26)
- Keys, J. R., T. J. Dry, W. Walters, & R. P. Gage: Proc. Mayo Clin. 1955, 30: 587. (12)
- Khatib, R., A. W. Cook, & R. R. Sparacio: Surg. Gynec. Obstet. 1967, 125: 591. (26)
- Kidd, C. B.: Ulster. med. J. 1962, 31: 88. (50)
- Kierkegaard-Hansen, P.: Regnetekniske hjælpemidler. 2. ed., Kbh. 1966. (121)
- Kiessling, C. E., R. S. Schaaf, & A. M. Lyle: Trans. Ass. Life Insur. med. Dir. Amer. 1955, 39: 5. (89)
- Kiessling, C. E., R. S. Schaaf, & A. M. Lyle: Amer. J. Cardiol. 1964, 13: 598. (89)
- Kincaid-Smith, P., J. McMichael, & E. A. Murphy: Quart. J. Med. 1958, 27: 117. (43)
- Kinch, S. H., A. M. Gittelsohn, & J. T. Doyle: J. chron. Dis. 1964, 17: 503. (53)
- King, D. S.: Surg. Gynec. Obstet. 1933, 56: 43. (33, 76)
- King, H., E. Diamond, & A. M. Lilienfeld: J. chron. Dis. 1963, 16: 117. (27)
- Kirchmair, W.: Wien. klin. Wschr. 1952, 24: 435. (15)
- Kirchner, E.: Arch. klin. Chir. 1961, 298: 131. (55)
- Klainer, L. M., T. C. Gibson, & K. L. White: J. chron. Dis. 1965, 18: 797. (35)
- Klopp, C. T.: J. Amer. med. Wom. Ass. 1954, 9: 109. (28)
- Klug, T. J., & R. C. McPherson: Amer. J. Surg. 1959, 97: 713. (33, 34, 55)
- Knapp, R. B., M. J. Topkins, & J. F. Artusio: J. Amer. med. Ass. 1962, 182: 332. (41, 49, 75)
- Knowelden, J., A. J. Buhr, & O. Dunbar: Brit. J. prev. soc. Med. 1964, 18: 130. (19, 24)
- Knowles, J. H.: Respiratory Physiology and its Clinical Application. Mass. 1959. (44)
- Knudtzon, T. G.: XXII Meet. of the North. Surg. Ass., Oslo 1939. (52)
- Kock, F.: Acta chir. scand. 1944, suppl. 88. (93)

- Kock, W.: Acta chir. scand. 1949, 96: 199. (40)
- Köle, W., & F. Mischinger: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1955, 280: 362. (28)
- König, H.: Zbl. Chir. 1957, 82: 905. (13)
- Koons, R. A.: Geriatrics 1955, 10: 225. (21)
- Kothe, W.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1958, 289: 687. (82)
- Kozoll, D. D., G. Dwyer, & K. A. Meyer: Arch. Surg. 1959, 79: 514. (11, 12)
- Kozoll, D. D., & K. A. Meyer: Surg. Gynec. Obstet. 1960, 111: 607. (11, 32, 59)
- Kozoll, D. D., & K. A. Meyer: Arch. Surg. 1961, 82: 528. (63)
- Kozoll, D. D., & K. A. Meyer: Amer. J. Surg. 1962, 103: 577. (62, 63)
- Kozoll, D. D., & K. A. Meyer: Amer. J. Surg. 1963, 106: 879. (53, 54)
- Kozoll, D. D., & K. A. Meyer: Arch. Surg. 1964, 88: 793. (10, 32)
- Kozoll, D. D., A. Mittelpunkt, & K. A. Meyer: Arch. Surg. 1965a, 91: 347. (48, 56, 57)
- Kozoll, D. D., A. Mittelpunkt, & K. A. Meyer: Arch. Surg. 1965b, 91: 431. (62)
- Kourias, B.: XVI Congr. int. Sorg. Soc. Kbh. 1955. (59, 60, 65)
- Kourias, B.: Chirurg. 1956, 27: 241. (71, 155)
- Kraft, R. O., & G. E. Block: Surg. Clin. N. Amer. 1961, 41: 1219. (29)
- Kramer, I. R. H., R. B. Lucas, N. El-Labban, & L. Lister: Brit. J. Cancer 1970, 24: 673. (108)
- Krane, S. M., & G. A. Perera: Ann. intern. Med. 1951, 34: 1017. (43)
- Krarup, B., & C. J. Schwensen: Ugeskr. Læg. 1951, 113: 1307. (52)
- Krarup, N. B.: Acta med. scand. 1946, 123: 181. (11)
- Krause, U.: Acta chir. scand. 1963, suppl. 310. (11)
- Kretschmer, H. L., & S. Butler: J. Amer. med. Ass. 1948, 136: 441. (38)
- Kristoffersen, M. B.: Nord. Med. 1967, 77: 72. (33, 45, 62, 77)
- Krook, S. S.: Acta chir. scand. 1947, suppl. 125: 88. (16, 32)
- Krosnick, A., & F. Wasserman: Amer. J. Med. Sci. 1955, 230: 541. (75)
- Krout, B. M.: Int. Anesth. Clin. 1964, 3: 139. (50)
- Kühtz, E.-H.: Dtsch. Gesundh.-Wes. 1956, 11: 22. (15)
- Kuijjer, P. J., & C. H. W. Leeksa: Ned. T. Geneesk. 1965, 109: 1480. (79)
- Kulbertus, H. E., & A. R. Kirk: Brit. med. J. 1968, 1: 274. (34)
- Kunov, J., & J. Thyssen: Scand. J. Urol. Nephrol. 1969, 3: 90. (18)
- Kunst, H., & N. Tietz: Bruns' Beitr. klin. Chir. 1964, 208: 416. (76)
- Kunz, H., E. Domanig Jr., & L. Howanietz: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1962, 299: 441. (60)

- Kurtzke, J. F.: Method. Inform. Med. 1967, 6: 127. (176)
- Kyrle, P.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1957, 287: 761. (13)
- Køster, K. H.: Ugeskr. Læg. 1951, 113: 114. (10)
- Køster, K. H.: Nord. Med. 1961, 65: 718. (10)
- Køster, N.: Dan. med. Bull. 1968, 15: 10. (91)
- Lachenbruch, P. A.: Biometrics 1968, 24: 823. (192)
- Lachenbruch, P. A., & M. R. Mickey: Technometrics 1968, 10: 1. (106)
- Lacombe, M.: Ann. Chir. 1962, 16: 65. (26, 31, 58, 73)
- Lacquet, A. M.: Acta chir. belg. 1964, 63: 603. (60, 73)
- LaDue, J. S.: Bull. N.Y. Acad. Med. 1956, 32: 418. (37, 38, 39, 41, 75)
- LaDue, J. S., & F. Wroblewski: Cancer (Philad.) 1954, 7: 979. (39)
- Ladwig, A.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1957, 287: 173. (18)
- LaMotte, L. R., & R. R. Hocking: Technometrics 1970, 12: 83. (121)
- Landelius, E., & E. Vinnars: Acta anaesth. scand. 1961, 5: 141. (64)
- Landers, M. B. Jr.: Indust. Med. Surg. 1938, 7: 671. (16)
- Landry, G. R. F., & J. L. Barmore: J. Amer. Geriat. Soc. 1957, 5: 537. (72)
- Lane, T. J. D., J. D. O'Flynn, & V. Lane: Bull. Soc. int. Chir. 1961, 20: 544. (18)
- Langman, M. J. S.: Proc. roy. Soc. Med. 1967, 60: 4. (27)
- Langvad-Nielsen, A.: Ugeskr. Læg. 1965, 127: 960. (16, 29)
- de Laplace, M.: Théorie Analytique des Probabilités. 3.ed. Paris 1820. (206)
- Larsen, M. C., & E. E. Clifton: Dis. Chest 1965, 47: 589. (38, 45)
- Larson, H. J., & T. A. Bancroft: Ann. math. Stat. 1963, 34: 462. (167)
- Larsson, T.: VI int. Congr. Geront., Copenhagen 1963. (50)
- Larsson, T.: Epidemiology and Genetics of Senile Dementia. C. Müller, & L. Ciompi (ed.): Senile Dementia. Bern 1968. (49)
- Larsson, T., T. Sjögren, & G. Jacobson: Acta psychiat. scand. 1963, suppl. 167. (50)
- Lascalea, M. C., E. A. Rottjer, & F. Cantarovich: Neurological Manifestations of Electrolyte Disequilibrium in Old Age. V. int. Ass. Geront., N.Y. 1962: 107. (50)
- Lash, A. F.: Amer. J. Obstet. Gynec. 1947, 53: 766. (43)
- Lassen, H. K.: J. Geront. 1962, 17: 167. (31, 34, 85)
- Lassen, H. K.: Ugeskr. Læg. 1963, 125: 349. (73, 85, 155)
- Lasser, R. P., & A. M. Master: Geriatrics 1959, 14: 345. (42)
- Lassner, M.: Cah. Anesth. 1964, 12: 353. (31)
- Laubach, C. A. Jr.: Penn. med. J. 1953, 56: 199. (40)

- Laufman, H., & J. Daniels: Arch. Surg. 1951, 62: 365. (17)
 Lautner, A.: Anaesthesist. 1954, 3: 86. (64)
 Lawrence, W.: Calif. west. Med. 1939, 51: 388. (62)
 Lawrence, W.: Urol. cutan. Rev. 1945, 49: 147. (62)
 Lawson, I. R.: Geront.clin. (Basel) 1960, 2: 87. (55)
 Learoyd, B. M., R. B. Blacket, B. C. Sinclair-Smith, F. H. Mills, J. H. Halliday, & J. K. Maddox: Aust. Ann. Med. 1960, 9: 224. (38, 39)
 Lebeaupin, R., F. Nicolas, C. Rousseau, G. Nicolas, & J. Horeau: Anest. Analg. Réanim. 1965a, 22: 207. (37)
 Lebeaupin, R., F. Nicolas, C. Rousseau, G. Nicolas, & J. Horeau: Anest. Analg. Réanim. 1965b, 22: 227. (41, 75)
 Ledley, R. S.: Use of Computers in Biology and Medicine. N. Y. 1965. (206)
 Lee, A. E.: Brit. J. Surg. 1957, 45: 523. (14)
 Lee, J. A. H.: Brit. med. J. 1958, II: 1039. (14)
 Lee, K. T., & R. M. O'Neal: Arch. Surg. 1956, 72: 622. (74)
 Lees, F., & E. Meulengracht: Ugeskr. Læg. 1956, 118: 1374. (155)
 Lees, J. C., & W. W. Park: Brit. J. Cancer 1949, 3: 186. (28)
 Leguerinais, J., & X. Gellé: Nat. Cancer Inst. monogr. 1964, 15: 107. (29)
 Lehmann, K.: Acta chir. scand. 1935, 77: 271. (20)
 Lehmann, K.: Acta chir. scand. 1963, 125: 498. (12, 14)
 Lehtinen, E., & Virtama: Duodecim (Helsingki) 1965, 81: 689. (28)
 Leikkonen, O.: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1962, suppl. 110, (19)
 Leitch, I. H., Knowelden, J. & H. J. Seddon: Brit. J. prev. soc. Med. 1964, 18: 142. (19)
 Lemlich, A.: N.Y. St. J. Med. 1965, 65: 1209. (107, 109, 121)
 Lemlich, A., & H. Ziffer: Method. Inform. Med. 1964, 3: 57. (107)
 Lempke, R. E., R. D. King, G. C. Kaiser, D. Judd, & D. Nahrwold: Arch. Surg. 1963, 86: 406. (52, 61)
 Lépine, E., L. Racine, & A. Thivierge: L'Union méd. Canad. 1969, 98: 776. (22)
 Levij, I. S., & A. A. de la Fuente: Gut 1963, 4: 349. (9)
 Levin, E., J. B. Kirsner, & W. L. Palmer: Geriatrics 1949, 4: 362. (9)
 Levin, M.: J. nerv. ment. Dis. 1952, 116: 210. (50)
 Levrat, M., J. Pasquier, R. Lambert, & A. Tissot: Amer. J. dig. Dis. 1966, 11: 27. (9, 10)
 Lewin, E.: Acta chir. scand. 1960, suppl. 262. (28, 29)
 Li, J. C. R.: Statistical Inference. vol. 2. Ann Arbor 1966. (112)
 Liavaag, K.: Nord. Med. 1955, 54: 1854. (10)
 Lidwell, O. M.: J. Hyg. (Lond.) 1961, 59: 259. (7, 33, 34, 62, 82, 83, 110)

- Liechty, R. D., S. E. Ziffren, E. Miller, D. Cooleidge, & L. DenBesten: Dis. Colon Rect. 1968, 11: 201. (28)
- Liedberg, N.: Acta chir. scand. 1937, suppl. 47. (12)
- Liedberg, N.: Svenska Läk.-Tidn. 1961, 58: 1053. (18, 85)
- Liedberg, N.: Acta chir. scand. 1966, suppl. 357: 43. (20, 22)
- Life Insurance Companies' Institute for Medical Statistics at the Oslo City Hospitals: Acta med. scand. 1956, suppl. 315. (36)
- Lill, H.: Bruns' Beitr. klin. Chir. 1957a, 195: 76 (10, 31, 59, 72)
- Lill, H.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1957b, 287: 156. (13, 16, 25)
- Limbosch, J.: Acta chir. belg. 1955a, 54: 893. (60)
- Limbosch, J.: XVI. Congr. int. Surg. Soc., Copenhagen 1955b: 906. (31)
- Limbosch, J.: Arch. Surg. 1956, 73: 124. (37, 61, 71, 155)
- Limbosch, J., & F. Bergmann: Acta chir. belg. 1961, suppl. 1: 409. (46)
- Lindahl, F., & S. Bolund: Ugeskr. Læg. 1969, 131: 365. (25)
- Lindahl, F., & C. S. Cederqvist: Acta chir. scand. 1969, suppl. 396: 9. (14)
- Lindberg, W., H. Natvig, A. A. Rygh, & K. Svendsen: T. norske Lægeforen. 1956, 76: 361. (52)
- Linden W. van der: Acta chir. scand. 1961, suppl. 269. (12, 53, 155, 156)
- Linden, W. van der, & U. Rentzhog: Acta chir. scand. 1960, 119: 489. (12, 155)
- Linden, W. van der, & A. Taube: Nord. Med. 1962, 67: 589. (156)
- Lindenauer, S. M., & C. G. Child III: Surg. Gynec. Obstet. 1966, 123: 1205. (47)
- Lindenmuth, W. W., & M. M. Eisenberg: Arch. Surg. 1963, 86: 77. (48)
- Linder, F., & V. Jagdschian: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1959, 292: 371. (26)
- Linder, F., W. Schmitz, A. Encke, M. Trede, & H. H. Storch: Surg. Gynec. Obstet. 1967, 125: 82. (54)
- Lindhardt, M.: Dan. med. Bull. 1954, 3: 61. (51)
- Lindholm, R.: Acta orthop. scand. 1964a, 35: 74. (24, 25)
- Lindholm, R.: Nord. Med. 1964b, 72: 873. (25)
- Lindner, J.: Leberfunktion und operativer Eingriff aus pathologischer Sicht. O. H. Just (ed.): Leberfunktion und operativer Eingriff. Stuttgart 1964: 7. (48)
- Lindqvist, I.: Acta orthop. scand. 1951, 21: 113. (21)
- Linton, P.: Acta chir. scand. 1944, suppl. 86, (21)
- Lipworth, L.: Nat. Cancer Inst. monogr. 1964, 15: 159. (29)
- Lipworth, L., T. Abelin, & R. R. Conelly: J. chron. Dis. 1970, 23: 105. (65)
- Little, D. M. Jr.: Anesthesia for Aged and Debilitated Patients. J. H. Powers (ed.): Surgery of the Aged and Debilitated Patient. Philad. 1968: 165. (62)

- Litton, A., W. R. Murdoch: Gut 1963, 4: 360. (8)
- Litwin, M. S.: Arch. Surg. 1967, 95, 236. (30)
- Liu, S. C. K., & G. Callis: Int. Anesth. Clin. 1964, 3: 31. (37, 41)
- Localio, S. A., J. L. Chassin, & J. W. Hinton: Surg. Gynec. Obstet. 1948, 86: 107. (57)
- Locke, B. Z.: J. Geront. 1962, 17: 381. (50)
- Lockhead, R. P., C. S. Coakley, & J. M. Evans: Amer. J. med. Sci. 1954, 227: 624. (39)
- Lockwood, K., & B. Stancke: Acta radiol. (Stockh.) 1967, 6: 1. (28, 29)
- Loewe, L., R. P. Lasser, & M. Morrison: Angiology 1950, 1: 64. (33, 41, 56)
- Logan, W. P. D., & A. A. Cushion: Morbidity Statistics from General Practice. vol. 1, Lond. 1958. (16, 35, 44, 49, 51, 55)
- Lord, F. M., & M. R. Novick: Statistical Theories of Mental Test Scores. Mass. 1968. (192)
- Lorhan, P. H.: Geriatric Anesthesia. N.Y. 1955. (55)
- Lorhan, P. H.: Int. Anesth. Clin. 1964, 3: 5. (44)
- Lorhan, P. H.: Amer. J. Surg. 1967, 114: 665. (58, 73)
- Lorhan, P. H., D. Houske, R. Lanfersieck, & E. A. Shelby: Anesth. Analg. Curr. Res. 1964, 43: 708. (13, 32, 58, 60, 62)
- Lorhan, P. H. & Shelby: A. E.: Anesth. Analg. Curr. Res. 1964, 43: 539. (19, 20, 22, 31, 62)
- Lovell, R. R. H.: Gerontologist 1966, 6: 111. (42)
- Lowenfels, A. B., M. Rohman, & K. Shibutani: Surg. Gynec. Obstet. 1970, 131: 129. (66)
- Lown, B., H. Black, & F. D. Moore: Amer. J. Cardiol. 1960, 6: 309. (41)
- Lu, K. H., & B. S. Savara: Hum. Biol. 1962, 34: 1. (109)
- Ludbrook, J., & G. F. S. Spears: Brit. J. Surg. 1965, 52: 856. (14)
- Lund, F.: Dansk kir. Selsk., Copenhagen 1959. (18)
- Lund, F.: Månedsskr. prakt. Lægegern. 1967, 45: 88. (13)
- Lund, F.: Acta chir. scand. 1968, 134: 461. (30)
- Lund, J.: Ann. Surg. 1960, 151: 153. (13)
- Lundbæk, K.: Long-term Diabetes. Copenhagen 1953. (52)
- Lundsgaard-Hansen, P.: Surg. Gynec. Obstet. 1966, 122: 1095. (41)
- Lundwall, F.: Cancer of the Vulva. Acta radiol. (Stockh.) 1961, suppl. 208. (28)
- Lunn, J. N., & P. C. Elwood: Brit. med. J. 1970, 3: 71. (56)

- Lutzeyer, W., & E. Weig: Chirurg. 1958, 29: 26. (18)
- Luzzatto, A., & C. Cessi: Chir. Pat. sper. 1964, 12: 861. (7)
- Lyager Nielsen, B.: Sammenlignende Undersøgelse mellem klinik, elektrokardiografi etc. hos gamle, Kbh. 1963, (35, 37, 89)
- Lyager Nielsen, P. B. Søjholt, & H. Rahbek Sørensen: J. Amer. Geriat. Soc. 1967, 15: 322. (25)
- Lyager, K.: Ugeskr. Læg. 1943, 105: 572. (33, 81)
- Lyndrup, S., & K. Kristensen: Ugeskr. Læg. 1957, 119: 743. (12, 14)
- Lyndrup, S., & J. Thieme: Ugeskr. Læg. 1963, 125: 1209. (34, 44, 50, 58, 85)
- Lynn, T. N., R. Duncan, J. P. Naughton, E. N. Brandt, J. Wulff, & S. Wolf: Amer. J. med. Sci. 1967, 254: 385. (51)
- Lyon, C. G.: West. J. Surg. Obstet. Gynec. 1953, 61: 60. (14)
- Maamies, T. J.: Acta chir. scand. 1966, suppl. 357: 71. (26)
- Mårtensson, L.: Svenska Läk.-Tidn. 1962, 59: 3185. (19)
- Maass, H., H. Saches, & B. Pauka: Z. Krebsforsch. 1969, 73: 1. (110)
- Macafee, C. H. G.: J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 1962, 69: 177 (28)
- MacDonald, J. A.: Ann. Surg. 1966, 164: 849. (14)
- MacKay, C.: Scand. J. Gastroent. 1966a, 1: 299. (32, 63)
- MacKay, C.: Brit. med. J. 1966b, 1: 701. (9, 59)
- MacMahon, B. & W. D. Terry: J. chron. Dis. 1958, 7: 24. (27)
- Madsen, C. M., & J. Buhl: Acta chir. scand. 1964, 128: 721. (79)
- Mage, S., & B. A. Payson: Surg. Gynec. Obstet. 1952, 94: 581. (11, 32, 63)
- Magnussen, G.: A short account on psychiatric geriatrics. in Torben Geill on his 70.th Birthday. Copenhagen 1966: 108. (50)
- Mahorner, H., & W. F. Becker: XVI. Congr. int. Surg. Soc., Copenhagen 1955. (48)
- Mainland, D.: Amer. Heart. J. 1953, 45: 644. (12, 156, 157)
- Mainland, D.: Ann. rheum. Dis. 1955, 14: 337. (156, 159)
- Mainland, D.: Elementary Medical Statistics. Philad. 1963. (12, 155, 156, 175)
- Mainland, D.: J. Amer. med. Ass. 1965, 193: 289. (162)
- Mainland, D.: Vet. Admin. Monogr. 1968, 10-1, suppl. 4: 39. (106)
- Mainland, D.: Clin. Pharmacol. Ther. 1969, 10: 436. (171)
- Mainland, D., & L. Herrera: Clinical Surveys. J. Murray Steel: Methods in Medical Research., Chicago 1954, 6: 159. (156)
- Maitland, A. I. L.: Brit. J. Surg. 1965, 52: 931. (62, 82)
- Malm, A., K. Häger, & K. Heijman: Acta chir. scand. 1960, 120: 51. (31)
- Malmros, H.: Nord. Med. 1942, 16: 3563. (65)

- Malmros, H., & T. Hiertonnn: Acta med. scand. 1949, 133: 229. (11)
- Mann, K. J.: Thorax 1949, 4: 110. (45, 58, 77)
- Mann, L. S., A. J. Spinazzola, G. G. Lindesmith, M. J. LeVine, & W. Kuczerepa: J. Amer. med. Ass. 1962, 180: 1021. (82)
- Manpel, J., V. Marzulli, & S. J. Boley: Arch. Surg. 1961, 82: 474. (19, 38, 58)
- Mantel, N.: Technometrics 1970, 12: 621. (121, 173)
- Marble, A.: The Digestive System in Diabetes. E. P. Joslin, H. F. Root, P. White, & A. Marble: The Treatment of Diabetes mellitus. 10. ed. Lond. 1959: 479. (52)
- Marckmann, A., B. Clausen, & K. Trautner: Ugeskr. Læg. 1964, 126: 1322. (18)
- Mardia, K. V.: Biometrika 1971, 58: 105. (164)
- Marigo, S., F. Melani, & G. Prenna: G. Geront. 1961, 9: 995. (52)
- Mariotti, M., & G. Vallecorsi: Proceed. 5. Congr. int. Ass. Geront. N.Y. 1962, 632. (58)
- Marks, H. H.: Bull. N.Y. Acad. Med. 1960, 36: 296. (52)
- Marks, H. H.: Geriatrics. 1965, 20: 688. (12)
- Marquardsen, J.: Acta neurol. scand. 1969, suppl. 38. (49).
- Marsden, A. J.: Brit. J. Surg. 1956, 46: 234. (17, 54)
- Marsh, R. L., J. W. Coxe III, W. L. Ross & G. A. Stevens: J. Amer. med. Ass. 1954, 155: 1197. (33, 55)
- Marshall, A.: Brit. J. Urol. 1967, 39: 307. (18, 32, 46, 82)
- Marshall, S. F., & H. W. Reinstine Jr.: Surg. Clin. N. Amer. 1957, 37: 637. (32)
- Marshall, V. F.: Vesical Neoplasms. F. Glenn, S. W. Moore, & J. M. Beal: Surgery in the Aged. N.Y. 1960: 403. (29, 46)
- Marshall, W. H., & P. J. Fahey: Arch. Surg. 1964, 88: 896. (22, 25, 73, 75, 77, 82)
- Martensson, K. M. Arch. Surg. 1937, 34: 650. (11)
- Martin, E.: Schweiz. med. Wschr. 1962, 92: 1452. (37)
- Martin, P., R. B. King, & C. B. S. Stephenson: Brit. J. Surg. 1969, 56: 882. (25)
- Martin, W. B., P. C. Apostolakos, & H. Roazen: Amer. J. med. Sci. 1960, 240: 571. (180)
- Martinelli, V., A. Teatini, & M. Carratu: Gazz. int. Med. Chir. 1964, 68: 1778. (60, 73)
- Massaioli, N., V. Benedetto, & A. M. Gaetini: Minerva chir. 1965, 20: 921. (31, 73)
- Massie, E., & A. R. Valle: Ann. intern. Med. 1947, 26: 231. (75)

- Master, A. M., S. Dack, & H. L. Jaffe: J. Amer. med. Ass. 1938, 110: 1415. (41)
- Master, A. M., S. Dack, H. L. Jaffe: Arch. intern. Med. 1939, 64: 767. (35)
- Master, A. M., C. I. Garfield, & M. B. Walters: Normal Blood Pressure and Hypertension. Philad. 1952, (42, 53, 91)
- Master, A. M., R. P. Lasser, & G. Beckman: J. Amer. med. Ass. 1960, 172: 658. (52)
- Mastics, E. A., F. A. Spittler, & E. P. McNamee: Arch. Surg. 1927, 15: 155. (76)
- Mastio, G. J. & F. F. Allbritten Jr.: Arch. Surg. 1958, 76: 732. (76)
- Mathiesen, F. R.: Hernia Umbilicalis Adultorum. Kbh. 1956. (16, 53)
- Mathiesen, F. R., & O. Mune: Acta chir. scand. 1966, suppl. 357: 78. (24)
- Mattingly, T. W.: Amer. J. Cardiol. 1963, 12: 279. (38, 39)
- Maurer, E. R.: Ann. thorac. Surg. 1966, 2: 806. (26)
- Maurer, W., F. Enderlin, & E. Amstutz: Gastroenterologia (Basel) 1964, 102: 92. (16, 32)
- Maurer, W., F. Enderlin, & S. Krupp: Chir. Praxis. 1962, 6: 477. (16, 32)
- May, J., J. P. Chalmers, J. Loewenthal, & P. N. Rountree: Surg. Gynec. Obstet. 1966, 122: 28. (33, 43, 48, 52, 54, 56)
- Mayock, P. P., & C. H. Burns: J. Urol. (Baltimore) 1955, 74: 546. (18)
- Mayo, C. W., & O. A. Fly: Surg. Gynec. Obstet. 1956, 103: 94. (28)
- Mayo, C. W., & R. A. Johnson: Surg. Gynec. Obstet. 1962, 115: 385. (38, 43, 44, 58)
- McCartney, J. S.: Surgery. 1945, 17: 191. (79)
- McCoy, J. A., D. W. Micks, & L. B. Lynch: J. Amer. med. Ass. 1968, 203: 644. (108)
- McCubrey, D., & E. T. Thieme: Surgery. 1959, 45: 930. (14)
- McCubrey, D., & E. T. Thieme: Arch. Surg. 1960, 80: 204. (14)
- McGirr, E. M.: Computers in clinical Diagnosis. J. Rose (ed.) Computers in Medicine. Lond. 1969: 19 (176)
- McGoey, P. F.: Canad. med. Ass. J.: 1954, 71: 469. (25)
- McIntyre, J. W. R.: Canad. Anaesth. Soc. J. 1968, 15: 317. (53)
- McKee, P. A., W. B. Kannel, & P. M. McNamara: Circulation 1967, suppl. II: 178. (56)
- McKenzie, A.: Acta Un. int. Cancr. 1960, 16: 1711. (28)
- McKeown, F.: Pathology of the Aged. Lond. 1965. (36)
- McLaughlin, C. W. Jr., & C. F. Heider: Geriatrics. 1955, 10: 571. (25)
- McNeer, G., & G. T. Pack: Cancer (Philad.) 1954, 7: 1010. (32)

- McQuiston, J. S., & E. V. Allen: Collect. Papers Mayo Clin. (Philad.) 1932, 24: 467. (43)
- Meagher, S. W., & A. J. A. Campbell: New Engl. J. Med. 1955, 252: 615. (13, 32, 60)
- Mecray, P. Jr.: Amer. J. clin. Nutr. 1955, 3: 461. (83)
- Medalia, L. S., & P. D. White: J. Amer. med. Ass. 1952, 149: 1433. (36)
- Medawar, P. B.: The Definition and Measurement of Senescence. Ciba Found. Coloquia on Aging. Lond. 1955, I: 4. (175)
- Meehl, P. E.: Clinical versus Statistical Prediction. Minneapolis 1956. (167, 181)
- Mehnert, H.: Diabetes mellitus im Alter. Heilmeyer, H. J., Holtmeier, & R. Schubert: Geriatric. Stuttgart 1966: 117. (51)
- Meissner, F.: Dtsch. med. Wschr. 1954, 79: 411. (37, 43, 44, 57, 60)
- Meissner, F.: Ärzt. Wschr. 1957, 12: 515. (39)
- Meissner, F.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1959, 292: 81. (38, 39)
- Melich, E. I.: Arch. Surg. 1959, 78: 340. (37, 43)
- Memery, H. N.: J. Amer. med. Ass. 1965, 194: 1185. (64)
- Mendelsohn, D. Jr., & R. Monheit: New Engl. J. Med. 1956, 254: 307. (41)
- Mendoza, C. B. Jr., & R. W. Postlethwait: Arch. Surg. 1970, 101: 397 (33)
- Meneely, G. R., & J. L. Ferguson: J. Amer. med. Ass. 1961, 175: 1074. (44)
- Menguy, R.: Laval méd. 1965, 36: 178. (53)
- Merle d'Aubigné, R.: Wiederherstellungschir. u. Traum. 1960, 5: 61. (23)
- Merle d'Aubigné, R., M. Postel, & A. Valette: Mém. Acad. Chir. 1965, 91: 739. (20, 22)
- Merrill, J. P.: The Treatment of Renal Failure. N.Y. 1955. (47)
- Merrill, J. P.: Amer. J. Cardiol. 1963a, 12: 640. (46)
- Merrill, M. H.: Amer. J. publ. Hlth. 1963b, 53 suppl. 3: 25. (44)
- Messmer, B., S. Arma, & A. Akovbiantz: Helv. Chir. Acta 1969, 36: 255. (26)
- Metropolitan Life Insurance Co.: Statist. Bull. Metrop. Life Insur. Co. 1956, 37: 6. (24)
- Metropolitan Life Insurance Co.: Statist. Bull. Metrop. Life Insur. Co. 1957a, 38: 1. (27, 46)
- Metropolitan Life Insurance Co.: Statist. Bull. Metrop. Life Insur. Co. 1957b, 38: 3. (51)
- Metropolitan Life Insurance Co.: Statist. Bull. Metrop. Life Insur. Co. 1957c, 38: 6. (24)

- Metropolitan Life Insurance Co.: Statist. Bull. Metrop. Life Insur. Co. 1957d, 38: 8. (35, 49)
- Metropolitan Life Insurance Co.: Statist. Bull. Metrop. Life Insur. Co. 1965, 46: 6. (24)
- Meulengracht, E.: Ugeskr. Læg. 1950, 112: 1256. (85)
- Meunier, M.: Cah. Anesth. 1964, 12: 457. (60, 73)
- Meur-Terfve, L.: Acta chir. belg. 1965, suppl. II: 252. (56)
- Meyer-Burgdorff, G.: Bruns' Beitr. klin. Chir. 1956, 193: 98. (31, 65)
- Meyer, K. A., H. J. Capos, & A. I. Mittelpunkt: Surgery 1967, 61: 661. (32)
- Meyer, K. A., H. A. Jacobson, & P. Beaconsfield: J. int. Coll. Surg. 1958, 29: 263. (72)
- Mikkelsen, O. A., & O. Langholm: Acta chir. scand. 1964, 127: 46. (20, 22)
- von Mikulicz-Radecki, F.: Zbl. Gynäk. 1956, 78: 1241. (31)
- Milbert, A. H.: Arch. Surg. 1935, 31: 86. (82)
- Miller, A.: Brit. J. Surg. 1965, 52: 744. (18, 50)
- Miller, J. M., & F. J. Stare: Nutritional Problems and Dietary Requirements. J. H. Powers (ed.): Surgery of the Aged and Debilitated Patient. Philad. 1968: 123. (53)
- Miller, R. G.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1969, 161: 626. (204)
- Mimpriss, T. W., & F. G. Etheridge: Brit. med. J. 1944, II: 466. (76, 77)
- Minchew, B. H., & L. E. Cluff: J. chron. Dis. 1961, 13: 354. (33)
- Mini, M., A. Franchini, & S. Chieppa: Minerva chir. 1959, 14: 1. (17, 60)
- Minuck, M.: Canad. Anaesth. Soc. J. 1967, 14: 197. (64)
- Mitchell, A. D., & W. L. Valk: Geriatrics 1963, 8: 263. (46)
- Mithoefer, J., & J. C. Mithoefer: Arch. Surg. 1954, 69: 58. (13, 31, 37, 44, 64, 71)
- Mittag, C., & G. Mittag: Chirurg 1956, 27: 224. (20)
- Mittelpunkt, A., & P. F. Nora: Surgery 1966, 69: 971. (14)
- Mittman, C.: Amer. Rev. resp. Dis. 1961, 84: 197. (38)
- Mitty, W. F. Jr.: Surgery in the Aged. Springfield, 1966 (59)
- Mitty, W. F. Jr., F. J. Breen, R. Wallace, & W. J. Grace: Amer. J. dig. Dis. 1961, 6: 389. (32)
- Mitty, W. F. Jr., & E. Echemendia: Gen. Practit. 1965, 31: 122. (60, 75, 77)
- Mlczoch, R.: Klin. Med. (Wien) 1961, 16: 97. (16, 61)
- Möttönen, M.: Acta pathol. microbiol. scand. 1969, suppl. 205. (53)
- Monod-Broca, P., & P. Testas: Presse méd. 1966, 74: 599. (73)
- Monroe, R. T.: Diseases in Old Age. Cambridge 1951. (13, 17, 35, 44, 49, 51, 54)

- Monsaingeon, A., R. Florent, & M. Gruner: Mém. Acad. Chir. 1965, 91: 1031. (60, 73)
- Mood, A. M., & F. A. Graybill: Introduction to the Theory of Statistics. 2. ed. N.Y. 1963. (112)
- Moody, F. G., G. N. Cornell, & J. M. Beal: Arch. Surg. 1962, 84: 462. (10)
- Moore, F. D.: Metabolic Care of the Surgical Patient. Philad. 1959. (1, 39, 47, 49)
- Moore, F. D.: Surgical Nutrition. H. T. Randall, J. D. Hardy, & F. D. Moore (ed.): Manual of Preoperative and Postoperative Care. Philad. 1967: 75. (55)
- Moore, T. C., D. R. Judd, & W. C. Moore: Surg. Gynec. Obstet. 1958, 107: 433. (28, 29)
- Moran, P. A. P.: Biometrika 1951, 38: 26. (204)
- Moreaux, J., & P. Dufour: Ann. Chir. 1966, 20: 353. (13, 32, 61)
- Morgan, J. N.: Amer. econom. Rev. 1958, 48: 874. (201)
- Moritsch, P.: Wien. med. Wschr. 1951, 101: 504. (21)
- Moritsch, P.: Wien. klin. Wschr. 1952, 64: 694. (25)
- Moritsch, P.: Z. Alternsforsch. 1955, 9: 315. (65)
- Moritsch, P.: Paracelsus-Beihefte 1960: 1. (15, 60, 72)
- Moritsch, P.: Klin. Med. (Wien) 1961, 16: 101. (16)
- Morpurgo, C. C., & M. Morpurgo: G. Geront. 1960, 8: 681. (40, 43)
- Morrell, M. T., & M. S. Dunnill: Brit. J. Surg. 1968, 55: 347. (33)
- Morrell, M. T., S. C. Truelove, & A. Barr: Brit. med. J. 1963, II: 830. (33)
- Morrison, D. F. Multivariate Statistical Methods. N.Y. 1967. (112)
- Morrison, D. R.: Surgery 1948, 23: 561. (34, 38, 39, 62)
- Morton, C. B. II: Ann. Surg. 1962, 155: 991. (65)
- Morton, H. J. V.: Anesth. et Analg. 1952, 9: suppl. au No.2: 45. (64)
- Mosbech, J.: Dan. med. Bull. 1964, 11: 56. (10)
- Moses, L. E.: Chapter IV-2 in Bunker, J. P., W. H. Forrest Jr., F. Mosteller & L. D. Vandam: (edit): The National Halothane Study. National Institutes of Health, Bethesda 1969: 189. (34, 58, 64, 66)
- Moses, L. E. & F. Mosteller: J. Amer. med. Ass. 1968, 203: 150. (65, 180)
- Mount, J. F., & J. W. Evans: Computer Aided Diagnoses. Proc. 5. IBM med. Sympos. 1963: 113. (107)
- Movin, R.: Et klinisk og experimentelt arbejde over hoftealloplastik som

- behandling overfor egnede tilfælde af fractura colli femoris og specielt
følgetilstande herefter. Kbh. 1957. (20)
- Moyer, C. A.: The Assessment of Operative Risk. C. A. Moyer, J. E.
Rhoads, J. G. Allen, & H. N. Harkins: Surgery, Principles and Prac-
tice. 3. ed. Philad. 1965: 218. (7, 46, 48, 52, 61, 64, 154)
- Moyer, C. A., & J. A. Key: J. Amer. med. Ass. 1956, 160: 853. (7, 31, 61,
64, 154)
- Moyer, J. H., A. N. Brest, & D. Nathanson: Amer. J. Cardiol. 1963, 12:
286. (43)
- Müller, S.: Nord. Med. 1965, 74: 694. (9)
- Mulligan, R. M.: Arch. Pathol. 1960, 69: 1. (27, 36)
- Mulsow, F. W.: Amer. J. dig. Dis. 1949, 16: 383. (10)
- Murphy, E. A.: Perspect. Biol. Med. 1966, 9: 333. (97)
- Musca, A. A.: Int. Surg. 1967a, 48: 279. (64)
- Musca, A. A.: Int. Surg. 1967b: 48: 169. (47, 54)
- Muschter, K.: Unfallchirurgie im Greisenalter. Leipzig 1958. (24)
- Mustakallio, K.K.: Ann. Med. exp. Fenn. 1966, suppl. 7. (107, 109, 198)
- Mustakallio, K. K., A. Lassus, & T. Putkonen: Method. Inform. Med.
1966, 5: 184. (107)
- Myers, M. H., L. M. Axtell, & M. Zelen: J. chron. Dis. 1966, 19: 923.
(107)
- Møller, B.: Nord. Med. 1947, 33: 544. (37)
- Nachlas, M. M., S. J. Abrams, & M. M. Golberg: Amer. J. Surg. 1961,
101: 447. (31, 34, 38, 41, 43, 62)
- Naden, D., & L. DenBesten: J. Amer. Geriat. Soc. 1969, 17: 198. (22)
- Nadler, S. H., G. E. Moore, & A. Cabrera: Surg. Gynec. Obstet. 1963,
117: 205. (28)
- Naef, A. P. Méd. et Hyg. (Genève) 1961, 19: 536. (72)
- Nathanson, I. T., & C. E. Welch: Amer. J. Cancer. 1936, 28: 40. (29)
- Nathanson, I. T., & C. E. Welch: Amer. J. Cancer. 1937, 31: 457. (27)
- Natvig, H.: Acta med. scand. 1963, 173: 423. (55)
- Nayman, J.: Ann. Surg. 1966, 164: 227. (46)
- Nealis, C. H., & A. R. Kilgore: Surg. Clin. N. Amer. 1954, 34: 1473.
(27, 31)
- Nebendahl, G.: Z. Alternsforsch. 1939, 1: 225. (27)
- Neidhardt, F. O.: Nord. Med. 1971, 85: 129 (19)
- Neter, J., & E. S. Maynes: J. Amer. stat. Ass. 1970, 65: 501. (166)
- Newbill, H. P.: J. Amer. med. Ass. 1940, 114: 236. (49)
- Newman, H. F., & J. D. Northup: Geriatrics 1964, 19: 453. (12)
- Neyman, J.: J. roy. stat. Soc. 1942, 105: 292. (204)

- Neyman, J., & E. S. Pearson: Phil. Trans. A 1933, 231: 289. (170)
- Nickel, W. F.: Cancer of the Colon and Rectum. F. Glenn, S. W. Moore, & J. M. Beal: Surgery in the Aged. N.Y. 1960: 217. (29, 32)
- Nielsen, J.: Acta psychiat. scand. 1962, 38: 307. (49)
- Nielsen, J., & H.-E. Jensen: Ugeskr. Læg. 1964, 126: 1317. (20)
- Nielsen, P. E.: Acta Jutlandica 39: med. series 14, 1967. (37)
- Nielsen, S. P., & E. Amdrup: Acta chir. scand. 1969, suppl. 396: 29. (10)
- Nissen, R.: Dtsch. med. Wschr. 1958, 83: 1765. (62)
- Nissen, R.: Z. Alternsforsch. 1960, 14: 301. (11)
- Nissen, R.: Internist (Berl.) 1962, 3: 151. (26, 65, 73)
- Nissen, R.: Chirurgie und Orthopädie in der Geriatrie. L. Heilmeyer, H. J. Holtmeier, & R. Schubert: Geriatrie. Stuttgart 1966: 151. (16, 25)
- Nissen, R., & G. Wolff: Schweiz. med. Wschr. 1964, 94: 346. (29, 32)
- Noether, G. E.: Elements of Nonparametric Statistics. N.Y. 1967, (204)
- Noordijk, J. A.: Arch. chir. neerl. 1953, 5: 262. (11, 32, 59)
- Norberg, P. B.: Acta chir. scand. 1959, suppl. 249. (10, 11, 32)
- Nordentoft, P.: Hospitalstidende 1932, 75: 731. (17)
- Nordlund, S.: The Influence of some Pre- and Peroperative Factors on Postoperative Mortality and Renal Function in Open-Heart Surgery. Uppsala 1966. (7, 111, 161, 170, 198)
- Norgaard, A.: Nord. Med. 1955, 53: 311. (42)
- Noring, O., & Sjølin, K.-E.: Acta chir. scand. 1953, 105: 208. (10)
- Norman, J. R., I. H. Schweppe, E. Salazar, & J. H. Knowles: J. Amer. Geriat. Soc. 1964, 12: 38. (44)
- Norris, A., C. Mittman, & N. W. Shock: Changes in Ventilation with Age. L. Cancer, & J. H. Moyer (ed.): Aging of the Lung. 10. Hahnemann Symposium, N.Y. 1964: 136. (44)
- Norris, R. M., P. W. T. Brandt, D. E. Cauchey, A. J. Lee, & P. J. Scott: Lancet 1969, I: 274. (108)
- Norris, V.: Mental Illness in London. Lond. 1959. (50)
- Nunn, J. F.: Lancet 1965, II: 466. (33)
- Nyström, G.: Acta chir. scand. 1954, 107: 89. (19, 20, 23)
- Oakley, W., R. C. F. Catterall, & M. M. Martin: Brit. med. J. 1956, II: 953. (24, 52)
- Oaks, W. W.: Med. Tms. (N.Y.) 1965, 93: 1040. (43)
- Oberhelman, H. A.: Illinois med. J. 1953, 103: 23. (71)
- O'Brien, W. M.: The Use of Random Numbers Generators in Analyzing Drug Trials. Proceed. 7 IBM med. Symposium 1965: 97. (204)
- Ochsner, A.: Amer. Surg. 1955, 21: 283. (13, 32)

- Ochsner, A.: Geriatrics 1967, 22: 121. (53)
- Ochsner, A., J. Blalock, & A. Sucre: Amer. Surg. 1955, 21: 1. (28)
- Ochsner, A., M. E. DeBakey, & P. T. DeCamp: J. Amer. med. Ass. 1950, 144: 831. (33, 41, 81)
- Odén, G.: Acta chir. scand. 1947, suppl. 131. (21, 23, 31)
- Öhman, V., N.-Å. Björkegren, & G. Fahlström: Acta chir. scand. 1968, 134: 543. (20)
- Ohlsson, K.: Nord. Med. 1966, 75: 220. (22)
- Olbrich, O., & E. Woodford-Williams: J. Geront. 1953, 8: 40. (35)
- Oldhoff, J.: Geriatrische Chirurgie. Groningen 1961. (13, 15, 17, 21, 25, 73, 75, 82, 155)
- Olovson, T.: Nord. Med. 1943, 20: 1959. (76, 78)
- Olson, J. E.: Surg. Clin. N. Amer. 1960, 40: 941. (10, 58)
- Olson, J. E., & F. D. Moore: Metabolic Management of Elderly Surgical Patients. J. H. Powers (ed.): Surgery of the Aged and Debilitated Patient. Philad. 1968: 82. (62)
- Olsson, O.: Svenska Läk.-Tidn. 1961, 58: 3420. (23)
- Olsson, O., A. Westerborn, & R. Endresen: Acta chir. scand. 1956, 111: 1. (28, 29)
- Oltman, J. E., & S. Friedman: Geriatrics 1953, 8: 434. (19, 20, 21, 51)
- Orchard, N. P.: Geriatrics 1955, 10: 459. (55)
- Orcutt, G. H., M. Greenberger, J. Korbel, & A. M. Rivlin: Microanalysis of Socioeconomic Systems: A Simulation Study. N.Y. 1961. (119, 178)
- Ostenfeld, J.: Acta chir. scand. 1952, 102: 447. (18)
- Ostrander, L. D. Jr.: Amer. J. Cardiol. 1970, 25: 325. (89)
- Otnes, B., & J. Skaugen: T. norske Lægeforen. 1966, 86: 307. (85)
- Ottelman, M. G., & L. H. Stahlgren: Surg. Gynec. Obstet. 1965, 120: 1217. (25, 32, 52, 58)
- Ottenheimer, E. J., & A. W. Oughterson: New. Engl. J. Med. 1955, 252: 561. (29)
- Ottinger, L. W., & W. G. Austen: Surg. Gynec. Obstet. 1967, 124: 251. (16)
- Ottson, M., A. Hahn-Pedersen, & J. Vejlesby: Acta chir. scand. 1966, 131: 441. (17)
- Overton, L. M.: Clin. Orthop. 1958, 11: 51. (49)
- Owen, R. A. C., & A. F. Murphy: Brit. med. J. 1952, II: 186. (16, 18, 71, 85)
- Overall, J. E.: Behav. Sci. 1963, 8: 211. (109)
- Overall, J. E., & C. M. Williams: J. Amer. med. Ass. 1963, 183: 307. (107)
- Oyama, T., & M. Tatsuoka: Amer. Rev. Tuberc. 1956, 73: 472. (107)

- Pader, E., & H. Levy: J. chron. Dis. 1966, 19: 1101. (37)
- Paget, J.: Lancet 1867, II: 1. (68)
- Palmer, E. D.: Amer. J. dig. Dis. 1961, 6: 68. (9)
- Palmer, K. N. V.: Brit. med. J. 1954, I: 1473. (44)
- Palmer, K. N. V.: J. roy. Coll. Surg. Edinb. 1962, 7: 110. (32, 34, 45)
- Palmer, K. N. V., & B. A. Sellick: Lancet 1953, I: 164. (45)
- Palumbo, L. T., & S. J. Mighell: Geriatrics 1954, 9: 8. (17)
- Palumbo, L. T., R. E. Paul, & S. J. Mighell: Surg. Clin. N. Amer. 1954, 34: 567. (17)
- Palumbo, L. T., & W. S. Sharpe: Surgery. 1965, 58: 473. (10, 32, 60)
- Palumbo, L. T., W. S. Sharpe, F. R. Fortenberry, & D. W. Zaayer: Geriatrics 1964, 19: 342. (17, 77, 82)
- Pampulov, S., K. Traianov, & T. Natshev: Z. Alternsforsch. 1964, 17: 351. (31)
- Papadrianos, E., E. Cooley, & C. D. Haagensen: Ann. Surg. 1965, 161: 189. (28, 29)
- Papaioannou, A. N.: Ohio St. med. J. 1962, 58: 903. (25, 65)
- Parenti, C.: Chir. ital. 1958, 10: 605. (72)
- Parhofer, R., & S. Karnbaum: Bruns' Beitr. klin. Chir. 1963, 206: 39. (54, 82)
- Parker, H. V., K. H. Olesen, J. McMurrey, & B. Friis-Hansen: Body Water Compartments throughout the Lifespan. Ciba Foundation Colloquia on Ageing. 1958, 4: 102. (57)
- Parker, R. L., T. J. Dry, F. A. Willius, & R. P. Gage: J. Amer. med. Ass. 1946, 131: 95. (37)
- Parsons, W. H.: Sth. med. J. (Bgham. Ala.) 1960, 53: 909. (60)
- Parsons, W. H., H. T. Whitaker, & J. K. Hinton: Ann. Surg. 1956, 143: 845. (34, 59, 85)
- Parsons, W. H., & W. K. Purks: Arch. Surg. 1949, 58: 888. (33, 58, 59, 71)
- Parsons, W. H., & W. T. Williams: Sth. Surg. 1950, 16: 1163. (65)
- Partamian, J. O., & R. F. Bradley: New. Engl. J. Med. 1965, 273: 455. (37, 41, 51, 53)
- Pastori, M.: Minerva chir. 1959, 14: 242. (60, 72)
- Pataky, Z.: Zbl. Chir. 1960, 85: 2191. (155)
- Pattay, J.: Schweiz. med. Wschr. 1962, 92: 1454. (48)
- Patrassi, G., A. Ruol, L. Menozzi, & F. Furlanello: VI. int. Congr. Geront., Copenhagen 1963: 193. (57)
- Payne, R. A.: Brit. J. Surg. 1969, 56: 200. (14)

- Payne, W. R.: Amer. J. Obstet. Gynec. 1952, 63: 317. (27)
- Pearce, S. C.: Biological Statistics. N.Y. 1965. (112, 162)
- Pecora, D. V.: Arch. Surg. 1965, 90: 410. (45)
- Peden, J. C. Jr., M. Maxwell, A. Ohin, & C. A. Moyer: Ann. Surg. 1960, 151: 303. (55)
- Pedersen, B. S.: Nord. Med. 1953, 49: 126. (7)
- Pedersen, E.: Nat. Cancer Inst. Monogr. 1964, 15: 241. (29)
- Pedersen, J.: Gastroenterology 1949, 12: 597. (10)
- Pedersen, J.: Lancet 1951, I: 1292. (32)
- Pedersen, J., & E. Torp-Petersen: Ugeskr. Læg. 1960, 122: 885. (53)
- Peltokallio, P.: Acta chir. scand. 1965, suppl. 350. (29)
- Peltokallio, P., & K. Jauhainen: Arch. Surg. 1970, 100: 140. (15)
- Pemberton, J.: The Measurement of Health in Groups of Elderly People. 3. Congr. int. Ass. Geront., Lond. 1955. (35, 49)
- Pemberton, L. B., & W. G. Manax: Amer. J. Surg. 1971, 121: 87. (54)
- Perera, G. A.: The Natural History of Hypertensive Vascular Disease. E. T. Bell (ed.): Hypertension. Minneapolis 1951: 363. (43)
- Perez, M.: Results and Considerations of a Fluoroscopic Survey of Old People. 5. Congr. int. Ass. Geront., Lond. 1962: 659. (35)
- Persson, B. M.: Nord. Med. 1964, 72: 1094. (22, 79)
- Pesce, A.: Anesth. Analg. Réanim. 1965, 22: 239. (41)
- Pestana, C., R. J. Reitemeier, C. G. Moertel, E. S. Judd, & M. B. Dockerty: Amer. J. Surg. 1964, 108: 826. (30)
- Peters, M. P., G. R. Broberg, & G. A. Light: Amer. J. Surg. 1949, 78: 220. (25)
- Petersen, H.: Nord. Med. 1966, 76: 1390. (22, 31, 64)
- Petrén, G.: Nord. Med. 1938, 15: 961. (18, 31, 46)
- Petrén, G.: Chirurg 1941, 13: 529. (71)
- Petrinovich, L., & C. Hardyck: J. chron. Dis. 1964, 17: 225. (107)
- Petrov, B. A., & I. M. Grigorovsky: Geriatrics 1969, 24: 115. (32)
- Pfeiffer, P. H., & J. S. LaDue: Amer. J. med. Sci. 1949, 217: 369. (39)
- Phillips, E., J. M. Chapman, & L. S. Goerke: Amer. Heart J. 1953, 45: 319. (90)
- Phillips, O. C., T. M. Frazier, T. D. Graff, & T. J. DeKornfeld: J. Amer. med. Ass. 1960, 174: 2015. (33, 34, 64)
- Pipberger, H. V., I. D. Klingeman, & J. Cosma: Method. Inform. Med. 1968, 7: 79. (106, 109)
- Pitkänen, A.: Duodecim (Helsingki) 1953, suppl. 29. (155)
- Piton, R. V.: Bull. Soc. roy. belg. Gynéc. Obstét. 1958, 28: 267. (27)

- Plackett, R. L.: Principles of Regression Analysis. Oxford 1960. (112)
- Plotegher, A.: Ann. ital. Chir. 1951, 28: 686. (60, 71)
- Poe, M. F.: Anesthesiology 1953, 14: 85. (65)
- Poindexter, C.: Med. Clin. N. Amer. 1938, 22: 1505. (31)
- Pollastri, S., & P. A. Maccarini: Acta geront. (Milano) 1965, 15: 77. (32, 38)
- Ponka, J. L., N. Gilfallan, & B. E. Brush: J. Amer. Geriat. Soc. 1962, 10: 691. (15)
- Ponka, J. L., K. J. Welborn, & B. E. Brush: J. Amer. Geriat. Soc. 1963, 11: 993. (15)
- Pooler, H. E.: Brit. med. J. 1949, II: 1200. (76)
- Popp, W.: Zbl. Chir. 1965, 90: 150. (51, 52)
- Postlethwait, R. W., J. E. Adamson, & D. Hart: Surg. Gynec. Obstet. 1958, 106: 257. (28)
- Potter, W. H., M. N. Andersen, & J. D. Stewart: Geriatrics 1952, 7: 173. (10, 58)
- Powers, J. H.: Coexisting Debilitating and Degenerative Diseases. J. H. Powers (ed.): Surgery of the Aged and Debilitated Patient. Philad. 1968: 205. (39, 45, 90)
- Powers, S. R. Jr., J. E. Kiley, & A. Boba: Curr. Probl. Surg. 1964, 1. (46)
- Pratt, J. H., & J. R. Galloway: Amer. J. Obstet. Gynec. 1965, 93: 812. (27)
- Press, L. I., M. S. Rogers, & G. H. Shure: Behav. Sci. 1969, 14: 364. (202)
- Prickman, L. E., & F. F. Whitcomb Jr.: Dis. Chest 1959, 35: 30. (44, 61)
- Pritchard, J. G.: Geront. clin. (Basel) 1967, 9: 140. (34)
- Proscia, N., & A. Degrandi: Arch. Sci. med. 1960, 110: 470. (15, 17, 18, 60, 72)
- Prosser, I.: Rass. int. Clin. Ter. 1958, 38: 49. (60, 72)
- Pulaski, E. J.: The Response of Aged and Debilitated Patients to Infection. J. H. Powers (ed.): Surgery of the Aged and Debilitated Patient. Philad. 1968: 274. (45)
- Puri, M. L., & P. K. Sen: Nonparametric methods in multivariate analysis. Wiley N.Y. 1970. (204)
- Pyke, D. A.: Postgrad. med. J. 1968, suppl. ad vol. 44: 966. (52)
- Påby, H.: Nord. Med. 1955, 53: 764. (80)
- Quaini, P., & G. Colla: Acta geront. (Milano) 1955, 5: 305. (27)
- Quigley, T. R.: New Engl. J. Med. 1939, 221: 970. (61)

- Radhakrishna, S.: Statistician 1964, 14: 147. (108, 198)
- Raffensperger, E. C.: The Appendix. H. L. Bockus: Gastroenterology, 2.ed., vol. 2: 1088, Philad. 1964. (15)
- Rafsky, H. A., M. Weingarten, & C. I. Krieger: J. Amer. med. Ass. 1948, 136: 739. (9, 10)
- Rahbek, J., & P. Windfeld: Nord. Med. 1962, 67: 406. (10)
- Raiffa, H.: Decision Analysis. Mass. 1968. (206)
- Raiffa, H., & R. Schlaifer: Applied Statistical Decision Theory. Boston 1961. (206)
- Ramsey, J. B.: J. roy. stat. Soc., ser. B. 1969, 31: 350. (177)
- Randall, H. I.: The Treatment of Cancer in Older Patients. J. H. Powers (ed.): Surgery of the Aged and Debilitated Patient. Philad. 1968: 451. (27)
- Ransom, H. K.: Surg. Gynec. Obstet. 1953, 96: 275. (28, 29)
- Rao, C. R.: Linear Statistical Inference and its Applications. N.Y. 1965. (112)
- Rasch, G.: Brit. J. math. Stat. Psychol. 1966, 19: 49. (203)
- Rashad, K. F., E. J. Goldman, T. D. Graff, D. W. Benson, & E. B. Kelley: Anesth. Analg. Curr. Res. 1965, 44: 462. (33, 64)
- Rasmussen, K. B.: Acta chir. scand. 1953, 105: 246. (21)
- Ravdin, I. S., T. Fitz-Hugh Jr., C. C. Wolferth, E. A. Barbieri, & R. G. Ravdin: Arch. Surg. 1955, 70: 333. (38)
- Ray, B. S.: Neurosurgery. F. Glenn, S. W. Moore, & J. M. Beal: Surgery in the Aged. N.Y. 1960: 411. (26)
- Redo, S. F.: Hernia. F. Glenn, S. W. Moore, & J. M. Beal: Surgery in the Aged. N.Y. 1960: 279. (17)
- Redondo, J. A., & G. Laubberg: Zbl. Neurochir. 1967, 28: 181. (26)
- Reeves, M. M., D. Meredith, & F. J. Lewis: Surg. Gynec. Obstet. 1958, 106: 610. (15)
- Reeves, M. M., & F. W. Quattlebaum: Surg. Gynec. Obstet. 1956, 102: 751. (25)
- Reichmann, J., & B. Wohlgemuth: Bruns' Beitr. klin. Chir. 1964, 208: 144. (48)
- Reid, M. R., D. H. Poer, & P. Merrell: J. Amer. med. Ass. 1936, 106: 665. (15)
- Reimers, J.: Acta chir. scand. 1967, 133: 381. (32, 63)
- Reindell, H.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1959, 292: 39. (40, 41)
- Reinus, F. Z., & H. J. Kessler: Surgery 1957, 42: 631. (14)
- ReMine, W. H., J. T. Priestley, & J. Berkson: Cancer of the Stomach. Philad. 1964. (27, 32)

- Renck, H.: Svenska Läk.-Tidn. 1965, 62: 3856. (65)
- Renck, H.: Acta anesth. scand. 1969, suppl. 34. (45)
- Renger, F., & K. Jehmlich: Zschr. intern. Med. 1966, 21: 730. (48)
- Rennæs, S.: Acta chir. scand. 1960, suppl. 266. (27, 28, 29)
- Reno, J. H., & H. Burlington: Amer. J. Surg. 1958, 95: 581. (31, 65)
- Reynolds, F. C.: J. Bone Jt Surg. 1958, 40A: 877. (20)
- Ricard, R., & L. Molé: Rev. Chir. orthop. 1965, 51: 325. (22)
- Richards, D. W., E. F. Bland, & P. D. White: J. chron. Dis. 1956a, 4: 415. (35)
- Richards, D. W., E. F. Bland, & P. D. White: J. chron. Dis. 1956b, 4: 423. (37)
- Richardson, A. E., J. A. Jane, & P. M. Payne: J. Neurosurg. 1964, 21: 266. (108)
- Richardson, A. E., J. A. Jane, & P. M. Payne: J. Neurosurg. 1966, 25: 280. (108)
- Ries, W.: Z. Alternsforsch. 1964, 17: 27. (52)
- Rinaldo, J. A. Jr., P. Scheinok, & C. E. Rupe: Ann. intern. Med. 1963, 59: 145. (107)
- Ring, P. A.: Brit. med. J. 1963, I: 654. (22)
- Ripka, O.: Epidemiological Study of Blood Pressure in Czechoslovakia. Acta Univ. Carol. Med. (Praha) 1967, monogr. 29. (42)
- Rivkin, L. M.: Arch. Surg. 1955, 70: 128. (13, 30)
- Robert, J.: Acta chir. belg. 1965, suppl. 1: 43. (33)
- Roberts, K. E., J. J. DeCosse, & H. T. Randall: Bull. N.Y. Acad. Med. 1956, 32: 180. (55, 57)
- Robertson, E. G., & J. K. Russell: Brit. med. J. 1966, II: 1420. (27)
- Robin, E. D.: Arch. environm. Hlth. 1963, 6: 44. (44)
- Robin, G. C., A. Bar-Maor, & H. Weinberg: J. Amer. Geriat. Soc. 1963, 11: 560. (22, 43, 45)
- Robins, R. E., & A. G. Middleton: Canad. J. Surg. 1964, 7: 129. (58)
- Robinson, P. I., E. A. Lew, G. M. Wheatley, & H. H. Marks: Mod. Med. (Minneap.) 1961: 104. (42, 43, 53)
- Robinson, R. W., M. Demirel, & R. J. LeBeau: J. chron. Dis. 1968, 21: 221. (49)
- Rodman, J. S., & W. G. Leaman: Ann. Surg. 1936, 103: 13. (39)
- Rodstein, M.: Amer. J. med. Sci. 1955, 229: 525. (80)
- Rogers, F. A.: Surg. Gynec. Obstet. 1960, 111: 771. (32, 58, 63)
- Rogers, W. R., F. Wroblewski, & J. S. LaDue: Circulation 1953, 7: 192. (75)
- Rokkanen, P., & P. Slätis: Acta orthop. scand. 1964, 35: 21. (23)

- Rollo, G.: Clinica (Bologna) 1956, 16: 206. (17)
- Rosen, M., W. W. Mushin, G. S. Kilpatrick, H. Campbell, L. G. G. Davies, & E. Harrison: Brit. med. J. 1966, II: 1415. (62, 75)
- Rosenberg, N., E. Adiarte, L. J. Bujdose, & K. D. Backwinkel: Surgery 1970, 67: 437. (25)
- Rosenberg, S. E.: J. Amer. Geriat. Soc. 1965, 13: 91. (28)
- Rosenthal, J.: Ann. intern. Med. 1944, 20: 933. (11)
- Ross, D. C., & C. B. Thomas: Bull. Johns Hopk. Hosp. 1965, 117: 37. (108)
- Ross, F. P., & D. Hickok: New. Engl. J. Med. 1960, 262: 501. (17)
- Ross, J. C., J. L. Eller, G. D. Ley, & R. D. King: Amer. Rev. resp. Dis. 1963, 88: 213. (45)
- Ross, J. M. H.: Geront. clin. (Basel) 1959, 1: 174. (18)
- Rossi, W., M. de Vecchi Pellati, & B. Allaria: Minerva chir. 1967, 22: 1369. (7)
- Roth, M.: J. ment. Sci. 1955, 101: 281. (50)
- Roth, M.: Geront. clin. (Basel) 1959, 1: 83. (91)
- Roth, M., & D. W. K. Kay: J. ment. Sci. 1956, 102: 141. (50)
- Roth, M., & D. W. K. Kay: Psychoses among the Aged. Proceed. 5. Congr. int. Ass. Geront., Lond. 1962a: 74. (91)
- Roth, M., & D. W. K. Kay: Geront. clin. (Basel) 1962b, 4: 147. (49)
- Rothfeld, E. L., A. Bernstein, G. Weiss, M. Klausner, & A. H. Crews Jr.: Dis. Chest 1965, 47: 20. (45, 90)
- Roukkula, M. A.: Duodecim (Helsingki) 1948, 64: 781. (17)
- Rovenstine, E. A., & I. B. Taylor: Amer. J. med. Sci. 1936, 191: 807. (45, 62)
- Rubin, I. C., & A. M. Davids: J. Mt. Sinai Hosp. 1942, 8: 987. (43)
- Rudikoff, J., & C. I. Headland: J. Amer. med. Ass. 1951, 146: 989. (76, 77)
- Rudler, J.-C., & A. Rohner: Rev. méd. Toulouse 1967, 3: 169. (60)
- Rulon, P. J.: Personnel Psychol. 1950, 4: 99. (107)
- Rulon, P. J.: Harv. educat. Rev. 1951, 21: 80. (106)
- Rupp, C., H. E. Riggs, H. W. Hogan, & J. A. L. Moulton: Neurology (Minneap.) 1953, 3: 586. (26)
- Rush, B. F., R. Fishbein, & R. J. Wilder: Ann. Surg. 1965, 162: 863. (61)
- Rush, J. T.: Arch. Surg. 1961, 83: 266. (17)
- Rusk, J.: Nord. Med. 1962, 67: 284. (18)
- Russek, H. I., & B. L. Zohman: Geriatrics 1946, 1: 113. (42)
- Russek, H. I., B. L. Zohman, A. A. Doerner, A. S. Russek, & L. G. White: J. Amer. med. Ass. 1951, 147: 1731. (36)
- Ryan, A. J., M. H. Griswold, E. P. Allen, R. Katzenstein, R. Greenberg, J. Keogh, & C. Wilder: J. Amer. med. Ass. 1958, 167: 298. (28)

- Røjskær, C. E.: Ugeskr. Læg. 1943, 105: 1157. (14)
- Römcke, O.: Acta chir. scand. 1938, 81: 77. (40)
- Römcke, O., K. Liavaag, & O. Dehli: T. norske Lægeforen. 1966, 86: 225. (10, 65)
- Sadove, M. S., M. J. Levin, & R. A. Jones: J. Amer. Geriat. Soc. 1954, 2: 130. (71)
- Saegesser, F.: Rev. méd. suisse rom. 1957, 78: 193. (13, 60)
- Sagild, U.: Scand. J. clin. Lab. Invest. 1956, 8: 44. (57)
- Sakati, I. A., & V. F. Marshall: J. Urol. (Baltimore) 1966, 95: 412. (18)
- Saklad, M.: Anesthesiology 1941, 2: 281. (7)
- Saklad, M.: Arch. Surg. 1955, 70, 448. (31, 32, 58, 62)
- Salembier, Y.: Chirurgie Gérologique. Paris. 1957. (59, 72)
- Salonen, I. S.: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1967, 56: 62. (31)
- Saltzstein, E. C., W. J. Marshall, & R. J. Freeark: Surg. Gynec. Obstet. 1962, 114: 694. (16, 32)
- Salzer, G. M., E. Olbrich, & H. Kutschera: Acta benato-splen, 1970, 17: 65. (11)
- Samenius, B.: Acta chir. scand. 1962, 123: 415. (29)
- Sandblom, P.: Acta chir. scand. 1944, suppl. 89. (56, 57)
- Sandblom, P.: Ann. Surg. 1960, 152: 697. (83)
- Sanford, D. A.: Geront. clin. (Basel) 1960, 2: 47. (33, 83)
- Santanché, J. Keller, & R. Saltini: Z. ärztl. Fortbild. 1967, 61: 400. (73)
- Santini, G.: Minerva anest. 1960, 26, 345. (71)
- Sarbin, T. R.: Amer. J. Sociol. 1942, 48: 593. (181)
- Sauer, H.: Klin. Med. 1965, 20: 509. (16, 32)
- Sauer, H., & O. Scheibe: Chirurg 1963, 34: 392. (52)
- Saugmann-Jensen, J., & P. Jacoby: Acta radiol. (Stockh.) 1950, 34: 453. (28)
- Savage, P. T.: Brit. J. Surg. 1960, 47: 643. (16)
- Saxén, E., & A. Korpela: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1958, suppl. 79. (27)
- Saxton, J. A. Jr., F. P. Handler, & J. Bauer: Arch. Path. 1950, 50: 813. (27)
- Scaglietti, O.: Wiederherstellungschir. u. Traum. 1953, 1: 147. (23)
- Schaeffer, M. S., & E. E. Levitt: Psychol. Bull. 1956, 53: 338. (204)
- Schanke, K.: Acta chir. scand. 1952, 104: 227. (9)
- Schapira, M., E. R. Kepes, & E. S. Hurwitt: Anesth. Analg. Curr. Res. 1960, 39: 149. (63)
- Schein, C. J., & M. A. Rosenblatt: Geriatrics 1957, 12: 257. (13)
- Scheinok, P. A., & J. A. Rinaldo: Comput. biomed. Res. 1968, 1: 475. (109)

- Scherwin, J.: Månedsskr. prakt. Lægegern. 1967, 45: 41. (24)
- Schildt, E. Sr.: Acta Soc. Med. upsalien. 1955, 60: 17. (12)
- Schiødt, T.: Breast Carcinoma. Copenhagen 1966. (29)
- Schlitt, R. J., & O. Serlin: Amer. J. Surg. 1960, 100: 682. (25)
- Schmidt, K., & G. Kaniak: Neurochirurgia (Stuttg.) 1960, 3: 182. (49)
- Schmidt, L. A. III, V. Iob, C. T. Flotte, P. E. Hodgson, & M. McMath: Surgery, 1956, 40: 938. (55)
- Schmidt, E., F. Kootz, & K. F. Albrecht: Ergeb. Chir. Orthop. 1958, 41: 10. (46)
- Schmitt, S. A.: Measuring Uncertainty. Massa. 1969, (206)
- Schoolman, H. M., J. M. Becktel, W. R. Best, & A. F. Johnson: J. Lab. clin. Med. 1968, 71: 357. (67, 172)
- Schor, S., & I. Karten: J. Amer. med. Ass. 1966, 195: 1123. (172)
- Schorer, F.: Anaesthesist 1957, 6: 381. (31, 72)
- Schreckenbach, G.: Zbl. Chir. 1959, 84: 20. (50, 71)
- Schreiber, H. W., W. M. Bartsch, W. Tippelmann, & H. Rüdiger: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1965, 310: 53. (31, 62)
- Schreiner, G. E., & J. F. Maher: Amer. J. Cardiol. 1963, 12: 317. (46)
- Schreuder, J. T. R., & H. A. J. Waardenburg: VI. int. Congr. Geront. Copenhagen 1963: 248. (44)
- Schubert, R., K. E. Käsmeyer, & K. Buschbeck: Klin. Wschr. 1963, 41: 264. (12)
- Schull, W. J., & J. V. Neel: Amer. J. hum. Genet. 1963, 15: 106. (109)
- Schulze, W.: Alterchirurgie an der Greifswalder Chirurgischen Universitätsklinik in den Jahren 1940-1959. Greifswald 1963. (16, 73)
- Schuman, L. M.: J. chron. Dis. 1965, 18: 815. (33)
- Schumann, H. D., & L. Nitzsche: Zbl. Chir. 1964, 89: 625. (58, 82)
- Schwarzbach, W.: Z. Alternsforsch. 1961, 15: 17. (35)
- Scott, D. L.: Brit. J. Anaesth. 1961, 33: 354. (13, 21, 43, 44, 50, 53, 54, 56, 58, 73, 155)
- Scott, J.: Amer. J. Surg. 1960, 100: 38. (51)
- Seabury, J. H.: Pulmonary Ventilation and Respiration. W. A. Sodemann: Pathologic Physiology. 3. ed. Philad. 1961: 637. (44)
- Seal, H. L.: Multivariate Statistical Analysis for Biologists., Lond. 1964. (106, 112)
- Sedgwick, C. E., & J. T. Sullivan, Jr.: Surg. Clin. N. Amer. 1957, 37: 731. (79)
- Seeger, P.: Variance Analysis of Complete Designs. Stockh. 1966. (172)
- Seidel, W.: Chirurg 1967, 38: 377. (79)
- Seifert, E.: Zbl. Chir. 1936, 63: 2402. (54)

- Seigel, D. G., & H. Loncin: Amer. J. publ. Hlth. 1968, 58: 1348. (36)
- Seiro, V., & M. Turunen: Acta chir. scand. 1961, 122: 438. (32, 59)
- Seltzer, C. C., & J. Mayer: J. Amer. med. Ass. 1967, 201: 221. (92)
- Seltzer, C. C., H. W. Stoudt Jr., B. Bell, & J. Mayer: Amer. J. Epidemiol. 1970, 92: 339. (92)
- Selzer, A., J. J. Kelly Jr., F. Gerbode, W. J. Kerth, J. J. Osborn, & R. W. Popper: J. Amer. med. Ass. 1966, 195: 549. (41)
- Selvaag, O.: J. Oslo Cy Hosp. 1962, 12: 13. (24)
- Sethi, R. S.: Arch. Surg. 1961, 82: 366. (12)
- Sevitt, S.: Amer. J. Med. 1962, 33: 703. (79)
- Sevitt, S., & N. G. Gallagher: Lancet 1959, II: 981. (23, 79)
- Sevringhaus, E. L.: Amer. J. med. Sci. 1931, 182: 311. (52)
- Sforza, M.: Acta geront. (Milano) 1959, 9: 175. (71)
- Shaftan, G. W., H. Herbsman, & C. Pavlides: Surgery 1967, 61: 524. (22, 32)
- Shallenberger, P. L., & H. N. Perry: Guthrie Clin. Bull. (Sayre) 1954, 23: 241. (9)
- Shapiro, S., E. Weinblatt, C. W. Frank, & R. V. Sager: Amer. J. publ. Hlth. 1969, 59: suppl. 2. (53)
- Sharnoff, J. G., & M. Rosenberg: Lancet 1964, I: 845. (18, 20)
- Shedd, D. P., L. G. Crowley, & G. E. Lindskog: Surg. Gynec. Obstet. 1955, 101: 55. (28)
- Sheldon, J. H.: Brit. med. J. 1960, 2: 1685. (24)
- Shepard, R. M. Jr., H. A. White, & A. L. Shirkey: Amer. J. Surg. 1966, 112: 698. (78, 79)
- Shipp, J. C., V. W. Sidel, R. M. Donaldson Jr., & S. J. Gray: New. Engl. J. Med. 1959, 261: 222. (10)
- Shnider, S. M., & E. Papper: Anesthesiology 1961, 22: 886. (32, 44)
- Shock, N. W.: Age changes in Renal Function. A. I. Lansing (ed.): Cowdry's Problems of Ageing. 3.ed. Baltimore 1952: 614. (46)
- Shock, N. W.: Bull. N.Y. Acad. Med. 1956, 32: 268. (55, 57)
- Shock, N. W.: The Role of the Kidney in Electrolyte and Water Regulation in the Aged. Ciba Foundation Colloquia on Aging. Lond. 1958: 4: 229. (46)
- Shuman, C. H.: J. Amer. med. Ass. 1954, 155: 621. (52)
- Sickness Survey of Denmark, the. Copenhagen 1960. (9, 11, 16, 35, 42, 44, 47, 49, 52, 54)
- Siegel, J. H., & J. B. Williams: Ann. Surg. 1969: 191. (48)
- Siegel, S.: Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences, N.Y. 1956. (204)
- Sievers, J.: Acta med. scand. 1964, suppl. 406. (35, 36)

- Sigler, L. H.: J. Amer. med. Ass. 1951, 998. (37)
- Sigler, L. H.: Amer. J. Cardiol. 1960, 6: 252. (37)
- Sigurjonsson, J.: J. Amer. Geriat. Soc. 1971, 19: 34. (65)
- Silbert, S., & H. Zazeela: J. Amer. med. Ass. 1958, 166: 1816. (25)
- Silwer, H., & N. P. Oscarsson: Acta med. scand. 1958, suppl. 335. (51)
- Simborg, D. W.: J. chron. Dis. 1970, 22: 515. (53)
- Simon, A., & M. W. Neal: Patters of Geriatric Mental Illness. Proceed. V. Congr. int. Ass. Geront. Lond. 1962: 72. (50)
- Simpson, B. R., M. Williams, J. F. Scott, & A. C. Smith: Lancet 1961, II: 887. (109)
- Simpson, T.: Brit. J. Dis. Chest. 1968, 62: 57. (45)
- Sipilä, W.: Sydääninfarktin Ennuste. Helsinki 1966. (36)
- Sjögren, H.: Acta psychiat. scand. 1964, suppl. 176 (50)
- Skagseth, E. Jr.: Nord. Med. 1967, 77: 621. (18)
- Skall-Jensen, J.: 601 Myokardie Infarkter. Århus 1967. (36)
- Skandalakis, J. E., S. W. Gray, A. Macris, W. E. Mitchell, W. P. Nicolson, Jr., & F. W. McRae: Surgery 1959, 45: 912. (29)
- Skinhøj, E.: Nord. Med. 1955, 54: 1313. (49)
- Skinner, J. F., & M. L. Pearce: J. chron. Dis. 1964, 17: 57. (34, 38, 39, 43, 62)
- Slungaard, U., A. Weber-Laumann, & T. Lone: Nord. Med. 1962, 68: 1416. (20)
- Small, R. G., & R. E. Witt: J. Amer. med. Ass. 1965, 191: 180. (61)
- Smith, G. S.: Lancet 1950, I: 24. (27)
- Smith, G. A., J. F. Perry Jr., & E. G. Yonehiro: Surg. Gynec. Obstet. 1955, 100: 651. (16)
- Smith, O. C.: Med. Rec. (N.Y.) 1907, 72: 642. (71)
- Smith, P. E., E. T. Krementz, R. J. Reed, & W. J. Bufkin: Surg. Gynec. Obstet. 1967, 124: 1288. (30, 61)
- Smith, R. H.: Anesthesiology 1958, 19: 752. (55)
- Snedecor, G. W.: Statistical Methods. 5.ed. Iowa 1956. (112)
- Snedecor, G. W., & W. G. Cochran: Statistical Methods. 6.ed. Iowa 1968. (112, 117, 161)
- Sodeman, W. A.: Hemodynamics: The Blood Vessels. W. A. Sodeman: Pathologic Physiology. 3.ed. Philad. 1961: 376. (43)
- Sörlie, S.: Acta chir. scand. 1954, 107: 113. (23)
- Solheim, K.: T. norske Lægeforen. 1961, 68: 1651. (24)
- Solheim, K.: Acta chir. scand. 1963, 126: 133. (16)
- Solheim, K., & O. K. Evjen: T. norske Lægeforen. 1968, 88: 268. (19)

- Solomon, L.: J. Bone Jr. Surg. 1968, 50B: 2. (19)
- Solomon, M. I., E. Goldstein, & N. Frenkiel: J. Amer. Geriat. Soc. 1965, 13: 781. (57)
- Solonen, K. A.: Acta orthop. scand. 1963, 33: 329. (23, 243)
- Sonquist, J. A., & J. N. Morgan: The Detection of Interaction Effects. Monogr. 35, Survey Research Center, Michigan 1964. (201)
- Sourander, L. B.: Ann. Med. intern. Fenn. 1966, suppl. 45. (46)
- Spain, D. M., D. J. Nathan, & M. Gellis: Amer. J. Med. Sci. 1963, 245: 97. (43, 52, 53)
- Spang, K.: Dtsch. med. Wschr. 1954, 79: 318. (89)
- Special Committee Investigating Deaths under Anaesthesia: Med. J. Austral. 1970, 1: 573. (33)
- Spiegelman, M.: Ann. Amer. Polic. Soc. Sci. 1958, 316: 25. (65)
- Spira, E.: Israel med. J. 1961, 20: 148. (19, 21)
- Spjut, H. J.: Surg. Clin. N. Amer. 1965, 45: 423. (28)
- Sponheim, N.: Nord. Med. 1960, 63: 377. (8, 9)
- Spotoft, J.: Osteosynthesis Colli Femoris. Kbh. 1944. (21)
- Spotoft, J.: Acta chir. scand. 1957, 113: 442. (23)
- Sprague, H. B.: Surg. Gynec. Obstet. 1929, 49: 54. (37)
- Sprent, P.: J. roy. stat. Soc., ser. A, 1970, 133: 139. (162)
- Stafford, C. E., E. J. Jorgenson, & I. C. Murray: Calif. Med. 1956, 84: 92. (9)
- Stafford, E. S., W. F. Ballinger II, G. D. Zuidema, & J. L. Cameron, Ann. Surg. 1967, 165: 967. (32, 65)
- Stahl, W. M.: J. Amer. Geriat. Soc. 1963, 11: 770. (31, 58, 60)
- Stahlgren, L. H.: Surg. Gynec. Obstet. 1961, 113: 283. (31, 34, 45, 58, 64)
- Stahlgren, L. H., & M. Otteman: Ann. Surg. 1965, 162: 886. (25)
- Stamm, H.: Geburts-u.-Frauenheilk. 1960, 20: 675. (79)
- Stamm, H., & F. Branger: Helv. chir. Acta 1957, 24: 541. (7)
- Standeven, A.: Brit. med. J.: 1955, 2: 1184. (17)
- Stanley-Brown, E. G., J. F. Eagle, & H. A. Zintel: Surg. Gynec. Obstet. 1962, 114: 137. (63)
- Starklint, H.: Undersøgelser over latent og manifest prostatacancer. Kbh. 1950. (27)
- Starlinger, F.: Wien. klin. Wschr. 1952, 64: 420. (155)
- Starr, I., S. I. Askovitz, & E. M. Mandelbaum: J. Amer. med. Ass. 1965, 192, 83. (37)
- Statistisk Årbog, Kbh. 1965. (70)
- Stearns, M. W. Jr.: J. Amer. Geriat. Soc. 1955, 3: 731. (30)
- Steele, J. D.: J. thoracic. cardiovasc. Surg. 1963, 46: 21. (26)

- Stein, A. A., & J. Wiersum: J. Urol. (Baltimore) 1959, 82: 271. (46)
- Stein, M., & E. L. Cassara: J. Amer. med. Ass. 1970, 211: 787. (45)
- Stein, M., G. N. Koota, M. Simon, & H. A. Frank: J. Amer. med. Ass. 1962, 181: 765. (45)
- Stenberg, K.: Nord. Med. 1959, 61: 210. (65)
- Stephen, C. R., & D. C. Grosskreutz: Ärzt. Wschr. 1958, 13: 541. (37, 43, 47, 49, 52, 56, 72)
- Stephens, J. G., & W. G. Schenk Jr.: Amer. J. Surg. 1959, 97: 660. (65)
- Sterling, T. D.: J. Amer. stat. Ass. 1959, 54: 30. (67, 172)
- Sterling, T. D., & S. V. Pollack: Computers and the Life Sciences. N.Y. 1965. (112, 119, 167, 200)
- Sterling, T. D., & S. V. Pollack: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966, 128: 1108. (162, 200)
- Sterling, T. D., & S. V. Pollack: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1969, 161: 632. (176)
- Stern, E., & W. J. Dixon: Cancer (Philad.) 1961, 14: 153. (109)
- Stern, E., C. E. Hopkins, J. M. Weiner, & J. Marmorston: Science 1964, 145: 716. (109)
- Stevens, J., & G. Abrami: J. Bone Jt Surg. 1964, 46B: 24. (23)
- Stevens, J., R. Fardin, & R. J. Z. Freeark: J. Trauma 1968, 8: 527. (23)
- Stewart, I. M.: Brit. med. J. 1955, I: 698. (20)
- Stewart, I. M.: Brit. med. J. 1957, II: 922. (23)
- Stewart, J. D., & G. S. Alfano: J. Amer. med. Ass. 1954, 154: 643. (11)
- Stewart, J. D., J. H. Cosgriff, & J. G. Gray: Surg. Gynec. Obstet. 1956, 103: 409. (58)
- Stewart, S. K., & H. H. Hamilton: J. Amer. Geriat. Soc. 1960, 8: 298. (31, 58)
- Stieglitz, E. J.: Principles of Geriatric Medicine. E. J. Stieglitz: Geriatric Medicine. 2.ed. Philad. 1949: 27. (52)
- Stören, G.: Acta chir. scand. 1956, 111: 333. (21)
- Stolte, J. B.: Acta med. scand. 1944, 116: 584. (9, 32)
- Stone, C. S. Jr., L. D. Hill III, & L. Annest: Geriatrics 1957, 12: 364. (14)
- Stone, C. S. Jr., & D. C. Moore: Surg. Clin. N. Amer. 1954, 34: 1249. (7)
- Stone, R. W.: Arch. environm. Hlth. 1963, 6: 3. (44)
- Stone, W. D., N. R. K. Islam, & A. Paton: Quart. J. Med. 1968, 37: 119. (47)
- Storm, O.: Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 1958, 2: 484. (79)
- Storm, O.: Scand. J. Urol. Nephrol. 1967, 1: 1. (18, 78, 80)

- Storm, O., P. Aagaard, J. Lindenberg, & N. Dons: Acta chir. scand. 1961, suppl. 283. (78, 79)
- Storm, O., S. Müllertz, & A. Tybjærg Hansen: Anticoagulant Prophylaxis in Thoracic Surgery. Proc. 1. int. Conference on Thromb. & Embolism, Basel, 1954. (79)
- Street, D. M.: Int. Anesth. Clin. 1967, 5: 687. (73)
- Strenger, G.: Ann. Surg. 1949, 129: 238. (17, 60)
- Strohl, E. L., & W. G. Diffenbaugh: Surg. Gynec. Obstet. 1953, 97: 467. (12)
- Strohl, E. L., W. G. Diffenbaugh, & R. E. Anderson: Geriatrics 1964, 19: 275. (13)
- Stuteville, P., & K. Welch: J. Amer. med. Ass. 1958, 168: 1445. (26)
- Sfarez, R. M.: Postgrad. Med. 1962, 31: 395. (39)
- Suits, D. B.: J. Amer. stat. Ass. 1957, 52: 548. (119, 166)
- Sunderman, F. W., & F. Boerner: Normal Values in Clinical Medicine. Philad. 1949. (55)
- Svanes, K.: T. norske Lægeforen. 1962, 82: 273. (33, 78)
- Swank, R. L., & M. I. Smedal: Amer. J. Med. 1948, 5: 210. (64)
- Swenson, E. W., S. Stållberg-Stenhagen, & M. Beck: J. thoracic. cardio-vasc. Surg. 1961, 42: 179. (45)
- Swinton, N. W., & R. L. Counts: J. Amer. med. Ass. 1956, 161: 1139. (28)
- Swynnerton, B. F., & N. C. Tanner: Brit. med. J. 1953, II: 841. (9, 11)
- Syversen, S. M.: J. Oslo Cy Hosp. 1967, 17: 239. (58)
- Sørensen, B.: Late Results of Radium Therapy in Cervical Carcinoma. Copenhagen 1958. (29)
- Sørensen, K. H.: Nord. Med. 1970, 84: 1598. (25)
- Tabet, B. J.: Amer. J. Surg. 1960, 100: 365. (28)
- Tala, P., I. S. Salonen, & H. Silvola: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1967, 56: 40. (77)
- Taran, L. M., & M. Kaye: Ann. intern. Med. 1944, 20: 954. (35)
- Taran, L. M., & N. Szilagyi: Geriatrics 1958, 13: 352. (35)
- Taussig, F. J.: Amer. J. Obstet. Gynec. 1940, 40: 764. (28)
- Taylor, H.: Lancet 1935, II: 937. (15)
- Taylor, H.: Gastroenterology 1957, 33: 353. (10)
- Taylor, I. B., J. H. Bennett, & R. M. Waters: Anesth. Analg. Curr. Res. 1937, 16: 187. (7, 62)
- Taylor, W. N., W. M. Kaylor, & J. N. Taylor: J. Urol. (Baltimore) 1955, 74: 129. (18)
- Temler, J.: Galdestensoperationer med rutinemæssig anvendelse af postoperativ cholangiografi. Kbn. 1968. (12, 13, 32)

- Templeton, A. W., C. Simmons, & J. L. Lehr: Amer. J. Roentgenol. 1968, 102: 865. (107)
- Tengström, B.: Scand. J. clin. Lab. Invest. 1969, 23: 159. (109)
- Tennent, E. C., & J. W. Harman: Amer. J. med. Sci. 1949, 218: 361. (49)
- Terris, M.: Amer. J. publ. Hlth. 1967, 57: 2076. (47)
- Therkelsen, A. J.: Medicinsk Statistik. Århus 1968. (112)
- Thies, H. A.: Zbl. Chir. 1955, 80: 463. (15)
- Thomas, P. A., R. E. Lynch, & E. H. Merrigan: Amer. Surg. 1966, 32: 301. (45, 54)
- Thompson, G. J., P. P. Kelalis, & D. C. Connolly: J. Amer. med. Ass. 1962, 182: 908. (39)
- Thompson, R. C. Jr., T. L. Delbanco, & F. F. McAllister: Surg. Gynec. Obstet. 1965, 120: 301. (25, 61)
- Thompson, W. D., I. S. Ravdin, & I. L. Frank: Arch. Surg. 1938, 36: 500. (57)
- Thomsen, Å. C.: The Kidney in Diabetes Mellitus. Copenhagen 1965. (52)
- Thorbjarnarson, B.: Acute Appendicitis. F. Glenn, S.W. Moore, & J. M. Beal: Surgery in the Aged. N.Y. 1960. (15)
- Thorbjarnarson, B., & F. Glenn: Cancer (Philad.) 1959, 12: 1009. (28)
- Thorbjarnarson, B., & W. J. Loehr: Surg. Gynec. Obstet. 1967, 125: 1277. (15)
- Thorén, L.: Acta chir. scand. 1954, 107: 193. (32, 54, 76)
- Thurzó, R., & G. Hangos: Orv. Metil. 1967, 108: 199. (15, 16, 17)
- Tidy, H.: Brit. med. J. 1945, I: 319. (9, 10)
- Tiedeman, D. V.: Harv. educat. Rev. 1951, 21: 71. (107)
- Titchener, J. L., I. Zwerling, L. Gottschalk, & M. Levine: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1958, 79: 63. (50)
- Titchener, J. L., I. Zwerling, L. Gottschalk, M. Levine, W. Culbertson, S. Cohen, & H. Silwer: Surg. Gynec. Obstet. 1956, 102: 59. (50)
- Török, E., & P. Hegyi: Zbl. Chir. 1964, 89: 775. (33, 62, 77)
- Topkins, M. J., & C. F. Artusio Jr.: Anesth. Analg. Curr. Res. 1964, 43: 716. (41)
- Tornachi, A.: Bassini 1967, 12: 14. (73)
- Torvik, A., & B. Høivik: Acta chir. scand. 1960, 120: 168. (11)
- Towbin, A.: J. Amer. med. Ass. 1954, 156: 209. (33)
- Tragerman, L. J.: Calif. Med. 1953, 78: 431. (28)
- Troell, A.: Svenska Läk.-Tidn. 1937, 34: 809. (40)
- Troell, L.: Acta chir. scand. 1954, suppl. 189. (32, 63)
- Truelsen, F.: Ugeskr. Læg. 1960, 122: 1065. (29)
- Truett, J., J. Cornfield, & W. Kannel: J. chron. Dis. 1967, 20: 511. (108, 189, 203).

- Turner, J. C. Jr., W. H. Dearing, & E. S. Judd: Ann. Surg. 1958, 147: 33. (65)
- Turville, C. S., & R. D. Dripps: Penn. med. J. 1948, 51: 434. (75, 77)
- Tuyns, A. J.: Int. J. Cancer. 1968, 3: 397. (27)
- Überla, K.: Elektromedizin 1967, 12: 42. (108)
- Überla, K.: Faktorenanalyse. Springer, Berlin, 1968 (106)
- Ugosay, G., M. Mentus, & E. Balogh: Z. Urol. Nephrol 1968, 61: 263. (81)
- Uhland, H., & L. M. Goldberg: Dis. Chest. 1964, 45: 533. (79)
- Ungerleider, H. E.: Amer. J. Cardiol. 1960, 6: 35. (36)
- Ungerleider, H. E., & C. P. Clark: Amer. Heart J. 1939, 17: 92. (43)
- Underleider, H. E., & E. V. Higgins: Amer. J. Cardiol. 1964, 13: 576. (36)
- Utzschneider, R. J., & J. C. Jr. McCann: New Engl. J. Med. 1960, 263: 871. (28)
- Vach, B.: Rozhl. Chir. 1958, 37: 585. (60, 72)
- Valentin, N.: Ugeskr. Læg. 1966, 128: 913. (15)
- Valentine, M. D.: Surg. Clin. N. Amer. 1970, 50: 631. (44)
- Vance, B. M.: Amer. J. Surg. 1934, 26: 19. (76)
- Vanderplas, J. M.: Comput. biomed. Res. 1967, 1: 215. (202)
- van der Slikke, W.: Over de betekenis van bepalingen van het bloedvolume in de geriatische chirurgie. Utrecht 1957. (56, 72)
- Van Geertruyden, J.: Acta chir. belg. 1965, suppl. 2: 11. (59, 63, 197)
- Vankka, E.: Acta orthop. scand. 1967, suppl. 104. (25)
- van Nostrand, D., M. O. Kjelsberg, & E. W. Humphrey: Surg. Gynec. Obstet. 1968, 127: 306. (178)
- Vasli, S.: J. Oslo Cy Hosp. 1962, 12: 79. (34, 55)
- Vaugh, A. M., M. S. White, C. M. Annan, J. A. Caserta, & J. M. Coleman: Amer. J. Surg. 1959, 97: 69. (17, 60)
- Coleman: Amer. J. Surg. 1959, 97: 69. (17, 60)
- Veal, J. R.: J. Amer. med. Ass. 1938, 110: 785. (32)
- Veelken, D., & H. W. L. Müller-Marienburg: Z. Urol. 1968, 61: 555. (18)
- Vellar, O. D.: Acta med. scand. 1967, 182: 681. (55)
- Verzár, F.: Schweiz. med. Wschr. 1962, 92: 1449. (33)
- Verzár, F.: Geront. clin. (Basel) 1967, 9: 65. (44)
- Vieweg, G.: Zbl. Chir. 1967, 92: 2348. (15, 16)
- Viikari, S. J., A. Hyttinen, V. Autio, & P. Vuorinen: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1962, suppl. 109. (29)
- Viikari, S. J., & O. Klossner: Acta chir. scand. 1956, suppl. 220. (10, 32)
- Viikari, S. J., & T. Vaalasti: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1959, 48: 19. (60)
- Vilain, R.: Prophylaxie et traitement des escarres de décubitus. Paris 1960. (54)

- Vinz, H., & H. Jahn: Anaesthesist 1968, 17: 377. (39)
- Vischer, A. L., & H. Roth: Schweiz. med. Wschr. 1954, 84: 226. (31)
- Vossschulte, K.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1958, 288: 328. (45, 77)
- Vowles, K. D. J., & J. M. Howard: Brit. med. J. 1958, I: 1096. (41)
- Wahl, H. G.: Helv.chir. Acta 1969, 36: 268. (32)
- Walker, R. L., & B. J. Macdessi: Med. J. Aust. 1966, 1: 783. (75)
- Walker, S. H., & D. B. Duncan: Biometrika 1967, 54: 167. (198, 202)
- Wallace, R., J. de Chantal, & W. F. Mitty Jr.: Amer. J. dig. Dis. 1964, 9: 745. (10, 32, 60)
- Wallace, W. F. M., R. A. Loane, & J. T. Quinn: Ulster med. J. 1963, 32: 199. (14, 15)
- Wallensten, S.: Acta chir. scand. 1954, suppl. 191. (10, 11, 32)
- Wallis, W. A., & H. V. Roberts. Statistics: A new Approach. N.Y. 1960. (112)
- Walsh, J. E.: Handbook of Nonparametric Statistics. vol. 1. N.J. 1962. (204)
- Waltemath, C. L., & T. T. Harkness: Anesth. Analg. Curr. Res. 1963, 42: 551. (55)
- Walters, M. B., & A. M. Master: Surg. Gynec. Obstet. 1952, 94: 152. (12)
- Walters, W., H. K. Gray, J. T. Priestley, E. B. Lewis, & J. Berkson: Proc. Mayo Clin. 1940, 15: 625. (28, 32)
- Wang, H. L., N. E. Morton, & H. A. Waisman: Amer. J. hum. Gen. 1961, 13: 255. (109)
- Wang, K. C., & W. S. Howland: J. Amer. med. Ass. 1958, 166: 993. (37)
- Wangensteen, O. H.: Intestinal Obstruction. 2.ed. Springfield 1949. (32, 63)
- Wantz, G. E.: Intestinal Obstruction. F. Glenn, S. W. Moore, J. M. Beal: Surgery in the Aged. N.Y. 1960. (16, 32)
- Wantz, G., & F. Glenn: J. Amer. Geriat. Soc. 1955, 3: 974. (16)
- Wantz, G. E., & M. A. Payne: New Engl. J. Med. 1961, 265: 721. (48)
- Warburg, E.: Kredsløbssygdommene. Nord. Lærebog i intern Med. vol. 4, Kbh. 1943. (40, 88, 91)
- Ward, J. H. Jr: Multiple Linear Regression Models. H. Borko (ed.) Computer Applications in the Behavioral Sciences. N.Y. 1962. (112)
- Warner, H. R., A. F. Toronto, L. G. Veasey, & R. Stephenson: J. Amer. med. Ass. 1961, 177: 175. (107)
- Warren, R., & R. B. Kihn: Surgery 1968, 63: 107. (25, 58)
- Wasserman, E., S. Bellet, & R. P. Saichek: New Engl. J. Med. 1955, 252: 967. (41, 75)

- Waterfall, M.: Practitioner 1960, 184: 199. (16)
- Watson, G. S.: Biometrics 1959, 15: 440. (183)
- Watts, C. A. H., E. C. Cawte, & E. V. Kuenssberg: Brit. med. J. 1964, II: 1351. (49)
- Waugh, F. V., & R. O. Been: Statist. J. 1939, 2: 6. (172)
- Weber, R.: Zur Chirurgie des Alters. München 1958. (13, 15, 72)
- Wedeen, R., H. Rosenthal, & P. Miller: J. Bone Jt Surg. 1957, 39A: 1218. (19)
- Weinblatt, E., C. W. Frank, S. Shapiro, & R. V. Sager: J. chron. Dis. 1968, 21: 231. (37)
- Weiner, J. M., & O. J. Dunn: Biometrics. 1966, 22: 268. (121, 122)
- Weiner, J. M., C. E. Hopkins, & J. Marmorston: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965, 126: 743. (108, 198)
- Weir, R. D., & E. M. Backett: Gut 1968, 9: 75. (8)
- Weiss, M. M.: Amer. J. med. Sci. 1956, 231: 9. (36)
- Weiss, M. M., & M. M. Weiss Jr.: J. Amer. Geriat. Soc. 1957, 5: 591. (36)
- Weiss, M. M., & M. M. Weiss Jr.: Surgery 1959, 46: 1094. (39)
- Weitz, G.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1965, 312: 139. (13, 32, 65)
- Welch, C. E., A. W. Allen, & G. A. Donaldson: New-Engl. J. Med. 1955, 252: 921. (11, 32)
- Welch, C. E., & J. F. Burke: Bull. Soc. int. Chir. 1960, 19: 559. (29)
- Welch, C. E., & J. F. Burke: Surgery 1969, 65: 798. (32)
- Welch, C. S.: New Engl. J. Med. 1948, 238: 821. (71)
- Wellington, J. L., & R. B. Lynn: Canad. med. Ass. J. 1966, 95: 252. (26, 58)
- Wells, H. B., B. G. Greenberg, & J. F. Donelly: Amer. J. publ. Hlth. 1958, 48: 1583. (107)
- Wenckert, A., I. Borg, & P. Lindblom: Acta chir. scand. 1960, 120: 66. (10, 32)
- Wenckert, A., & B. Robertson: Acta chir. scand. 1960, 120: 79. (13, 15)
- Wenckert, A., & B. Robertson: Gastroenterology 1966, 50: 376. (32)
- Wenger, G.: Zbl. Chir. 1961, 86: 2495. (54)
- Wenzel, K.-P.: Zbl. Chir. 1966, 91: 1554. (50)
- Wenzl, M.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 1957, 287: 159. (26, 32)
- Wessler, S., & H. L. Blumgart: Circulation 1961, 23: 121. (40, 41)
- Westerborn, O.: Opusc. med. (Stockh.) 1965, 10: 426. (155)
- Westlund, K., & R. Nicolaysen: Scand. J. clin. Lab. Invest. 1966, suppl. 87. (53)

- Westwater, J. O., & D. Fainer: Gastroenterology 1958, 34: 686. (53)
- Whapham, E. M.: J. Obstet. Gynaec. 1960, 67: 473. (27)
- Wheat, M. W. Jr., & T. H. Burford: J. thoracic, cardiovasc. Surg. 1961, 41: 162. (41)
- Wheelock, F. C. Jr., & H. F. Root: Surgery and Diabetes. E. P. Joslin, H. F. Root, P. White, & A. Marble: The Treatment of Diabetes mellitus. 10.ed., Lond. 1959: 584. (25, 52, 61)
- Whitaker, H. T., & J. W. Lamb: Amer. Surg. 1953, 19: 953. (33, 57, 82)
- White, P. D.: The Heart and Great Vessels in Old Age. A. I. Lansing (ed.): Cowdry's Problems of Ageing. 3.ed. Baltimore 1952. (34)
- Whittier, J. R., & D. Williams: J. nerv. ment. Dis. 1956, 124: 618. (50)
- WHO: The Use of Electronic Computers in Health Statistics and Medical Research. Copenhagen 1967. (176)
- Widholm, O., I. Kivalo, & U. Nieminen: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1965, 54: 91. (27)
- Wightman, J. A. K.: Brit. J. Surg. 1968, 55: 85. (33, 34, 45, 62)
- Wiklander, O., & U. Norlin: Acta chir. scand. 1956, 112: 246. (32, 54, 77)
- Wilder, R. J., & R. H. Fishbein: Surg. Gynec. Obstet. 1961, 113: 205. (37, 44, 47, 49, 52, 53, 56, 73, 77)
- Wilenius, R.: Acta chir. scand. 1965, suppl. 332: 135. (18, 81)
- Wilkins, L. F., & C. D. Knight: Arch. Surg. 1958, 76: 963. (37, 46, 58)
- Williams, E. J.: Regression Analysis. N.Y. 1959. (112)
- Williams, J. S., & H. W. Hale Jr.: Ann. Surg. 1965, 162: 208. (15)
- Williams, J. S., & Hale H. W. Jr.: Surg. Gynec. Obstet. 1966, 122: 100. (17, 60)
- Williams, T. J., & J. H. Pratt: Amer. J. obstet. Gynec. 1966, 95: 185. (61)
- Willius, F. A.: Clinical Electrocardiograms. Philad. 1929. (37)
- Willius, F. A.: Amer. J. med. Sci. 1931, 182: 1. (35, 42)
- Willius, F. A., T. J. Dry., & R. Reeser Jr.: Arch. intern. Med. 1941, 67: 1008. (37)
- Willius, F. A., & H. L. Smith: Collect. Papers Mayo Clin. 1932, 24: 429. (36)
- Wilson, C. W. M., J. B. Banks, R. E. A. Mapes, & S. M. T. Korte: The Assessment of Prescribing. G. McLachlan (ed.): Problems and Progress in Medical Care. vol. 1. Oxford 1964: 171. (109)
- Wilson, G. S. N.: Canad. J. Surg. 1958, 1: 329. (18)
- Wilson, R. D., B. F. Strother, & C. R. Allen: Tex. Rep. Biol. Med. 1967, 25: 35. (62, 73)

- Wilson, R. E., D. W. Crocker, J. Fairgrieve, A. F. Bartholomay, K. Emerson Jr., & F. D. Moore: J. Amer. med. Ass. 1967, 199: 474. (108)
- Winsor, C. P.: Biometrics 1946, 2: 101. (165)
- Wojnar, V. S., & T. H. Moghul: J. Amer. med. Ass. 1963, 184: 332. (73)
- Wojtek, E.: Zbl. Chir. 1949, 74: 934.
- Wold, H.: J. roy. stat. Soc. 1956, 119: 28. (104, 175)
- Wolf, O., & I. Elsner: Z. ärztl. Fortbild. 1967, 61: 1130. (15)
- Wolff, W. I., & R. Hindman: Surg. Gynec. Obstet. 1952, 94: 239. (14, 15)
- Wood, C. B.: Amer. J. Surg. 1934, 26: 321. (15)
- Wright, H. K., W. D. Holden, & J. H. Clark: J. Amer. Geriat. Soc. 1963, 11: 422. (12, 13)
- Wright, R. B.: Lancet 1963, II: 475. (14)
- Wroblewski, F., & J. S. LaDue: J. Amer. med. Ass. 1952, 150: 1212. (41)
- Wulff, H. B., O. Lundskog, & F. Merits: Nord. Med. 1953, 49: 372. (71)
- Wulff, H. B., & B. Pihl: Acta chir. scand. 1966, suppl. 357: 50. (28)
- Wyant, G. M., A. B. Dobkin, & C. J. Kilduff: J. Amer. Geriat. Soc. 1945, 4: 1140. (7, 44, 52, 53, 56)
- Yarnall, S. R.: Proceed. 7. IBM med. Symposium 1965: 153. (107, 108, 198, 202)
- Yerushalmy, J., J. T. Harkness, J. H. Cope, & B. R. Kennedy: Amer. Rev. Tuberc. 1950, 61: 443. (90)
- Yerushalmy, J.: Radiol. Clin. N. Amer. 1969, 7: 381. (97)
- Yonemoto, R. H., & C. S. Davidson: New Engl. J. Med. 1956, 255: 733. (48)
- Youker, J. E., S. Welin, & G. Main: Radiology 1968, 90: 794. (107)
- Young, J. R., A. W. Humphries, V. G. DeWolfe, & F. A. LeFevre: J. Amer. med. Ass. 1963, 185: 621. (25)
- Zachariae, F., & H. K. Kjøster: Duodenal Ulcer in the Old. Torben Geill on his 70th. Birthday. Copenhagen 1966: 169. (9, 10, 11)
- Zacho, A., V. Larsen, & J. Christiansen: Acta chir. scand. 1965, 130: 125. (53)
- Zadeh, L. A.: Proc. IRE 1962, 50: 856. (200)
- Zanoli, R.: Clin. orthop. 1958, 11: 11. (34)
- Zeifer, H. D., & Colp R.: J. Amer. Geriat. Soc. 1957, 5: 284. (43, 53, 65, 72)
- Zeman, F. D., & A. M. Davids: Amer. J. Obstet. Gynec. 1948, 56: 440. (27)
- Zierold, A. A., & D. J. Moos: Surgery 1966, 60: 511. (13)
- Zieve, L., & E. Hill: Gastroenterology 1955, 28: 785. (108)
- Ziffren, S. E.: Management of the Aged Surgical Patient. Chicago 1960. (13, 18, 21, 25, 61, 62, 72)

- Ziffren, S. E., & R. F. Sheets: Geriatrics 1953, 8: 629. (46)
- Ziffren, S. E., L. L. Zager, & S. C. Cullen: Geriatrics 1950, 5: 252. (71)
- Zinsser, H. H., & R. E. Bonner: Proc. 4. IBM med. Symposium 1962: 371.
(106, 107)
- Zintel, H. A.: Amer. J. clin. Nutr. 1955, 3: 501. (57)
- Zittel, R. X., & K. Theisen: Münch. med. Wschr. 1967, 109: 2072. (48)
- Zollinger, R. M., & H. D. Sirak: J. Amer. Geriat. Soc. 1954, 2: 46. (13)
- Zug, C. K. III, & C. H. Cretzmeyer, Jr.: Arch. Surg. 1962, 84: 480. (29)
- Østergaard, A. H.: Ugeskr. Læg. 1968, 130: 447. (26)

